

NVIRONMENTAL SCIENCES

高等院校环境科学系列教材

中级有机化学

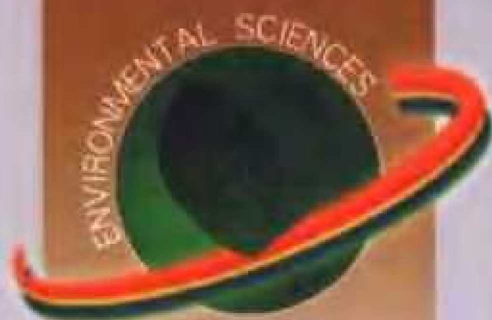
陈乐培　董玉环　等编著

中国环境科学出版社



责任编辑：黄晓燕
封面设计：陆　臻

中级有机化学



本书在基础有机化学学习的基础上，对有机反应的基本理论、立体化学、取代基效应、有机反应活性中间体进行了系统的论述，并对重要有机反应，如取代反应、消去反应、加成反应、分子重排反应、周环反应及有机合成路线设计等内容进行了系统的讨论。

本书可作为全日制本科学生的有机化学必修课或选修课教材和化学及应用化学专业专接本学生的教材，也可作为师范院校函授本科、自考本科教材，以及供一般工科、医学、农林院校及自学者选用或参考。



ISBN 7-80163-785-2/X·424
定价：25.00元

高等院校环境科学系列教材

中级有机化学

陈乐培　董玉环　韩雪峰　冯桂荣　编著

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目(CIP)数据

中级有机化学 / 陈乐培，董玉环主编. —北京：中国环境科学出版社，2004.1
ISBN 7-80163-785-2

Ⅰ. 中… Ⅱ. ①陈…②董… Ⅲ. 有机化学
Ⅳ. 062

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2003）第 113126 号

三叶草工作室



即中国环境科学出版社环境科学编辑部。工作室以出品环境类图书为宗旨，服务社会。工作室同仁愿成为您的朋友。

责任编辑：黄晓燕
版式设计：郝　明
封面设计：陆　臻

出版发行　中国环境科学出版社
(100062　北京崇文区广渠门内大街 16 号)
网　　址：http://www.cesp.cn
电子信箱：sanyecao@cesp.cn
电话：010-68224798，传真：010-68164074
印　　刷　北京市联华印刷厂
经　　销　各地新华书店
版　　次　2004 年 1 月第一版　2004 年 1 月第一次印刷
印　　数　4 000
开　　本　787×960　1/16
印　　张　18.5
字　　数　370 千字
定　　价　25.00 元

前　言

有机化学是高等学校化学和应用化学专业的一门必修课程。在基础有机化学的教学中，由于开课年级、篇章内容和结构及教学学时的限制，很难在知识体系的覆盖面与条理性及深度上达到平衡。为弥补这一不足，本书在基础有机化学学习的基础上，对有机反应的基本理论、立体化学、取代基效应、有机反应活性中间体进行了系统的论述，并对重要有机反应，如取代反应、消去反应、加成反应、分子重排反应、周环反应及有机合成路线设计等内容进行了系统的阐述。

本书可作为全日制本科学生的有机化学必修课或选修课教材和化学及应用化学专业专接本学生的教材，也可作为师范院校函授本科、自考本科教材，以及供一般工科、医学、农林院校及自学者选用或参考。

本书的编写参考了国内外许多文献和专著，并将重要的参考文献及专著列于每章的内容之后。

全书共分十章，第一章由陈乐培编写，栗明献编写第二章，冯桂荣编写第三章、第四章、第六章，边延江编写第七章，孟庆朝编写第八章，韩雪峰编写第九章，董玉环编写第五章、第十章。陈乐培、董玉环、韩雪峰、冯桂荣分别审阅了有关章节，全书由陈乐培组织、统稿和定稿。

本书的编写和出版得到了廊坊师范学院化学系、唐山师范学院化学系及中国环境科学出版社的大力帮助，编者在此一并致以衷心的感谢。

在编写过程中，编者力求做到精选内容、强调基础、突出重点、前后呼应。但由于编者的水平所限，在内容的取舍、文字及语言的表述、知识点的把握等方面若有错误和不妥之处，诚盼广大读者不吝指教，并提出宝贵意见，以利改进提高。

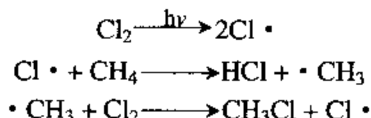
编者

2003 年 6 月

目　录

2. 自由基反应

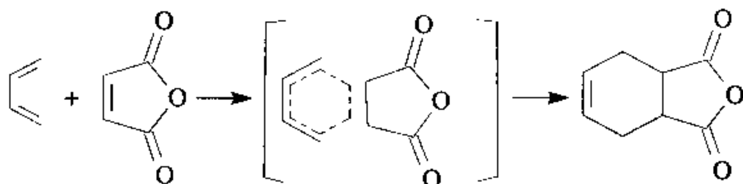
化学键均裂成两个带单电子的自由基，经由自由基而进行的反应称为自由基反应。如：



$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2Cl\cdot$$
$$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + \cdot CH_3$$
$$\cdot CH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$$

3. 协同反应

旧键的断裂和新键的形成同时且协同进行的反应称为协同反应。在协同反应中没有活性中间体形成。许多异裂反应也是协同反应，而周环反应是一类重要的协同反应，它是经由环状过渡态而进行的反应。例如：



二、按反应物与产物的关系

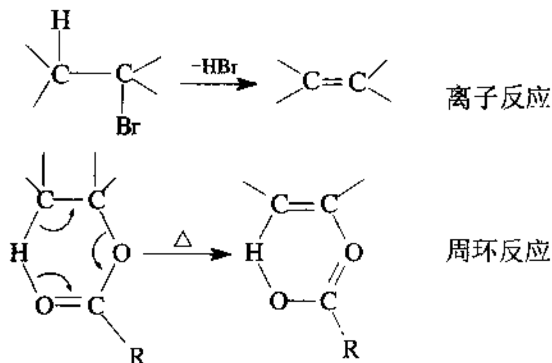
根据反应物与产物之间的关系，可把有机反应分成下面几个主要类型。

1. 取代反应

反应底物的一个原子（团）被另一个原子（团）取代的反应。如上面所举离子反应和自由基反应的例子。

2. 消去反应

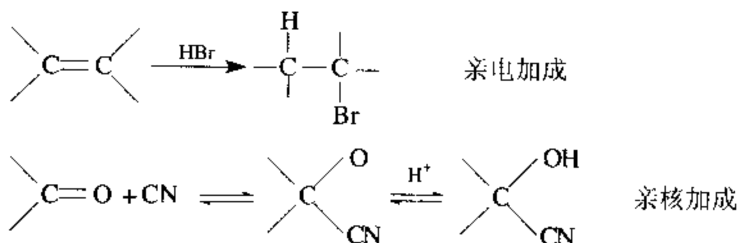
从底物中除去两个或几个原子（团）的反应称为消去反应，又称为消除反应。可分为极性消除和协同消除，或分为 α−、β−、γ−消除反应等等。例如：



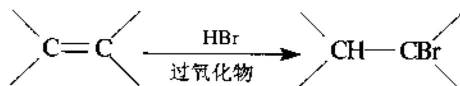
3. 加成反应

反应底物的 π-键断裂，两个一价的原子（团）分别加到重键两端的原子上，形成两个新的 σ-键的反应称为加成反应。根据引发反应的试剂的不同，加成反应可以是亲电的、亲核的或自由基的反应。

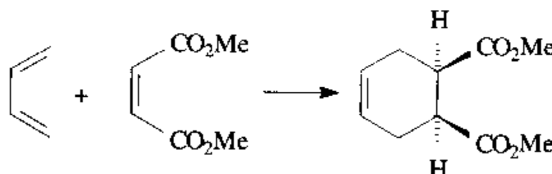
离子型加成：



自由基加成：

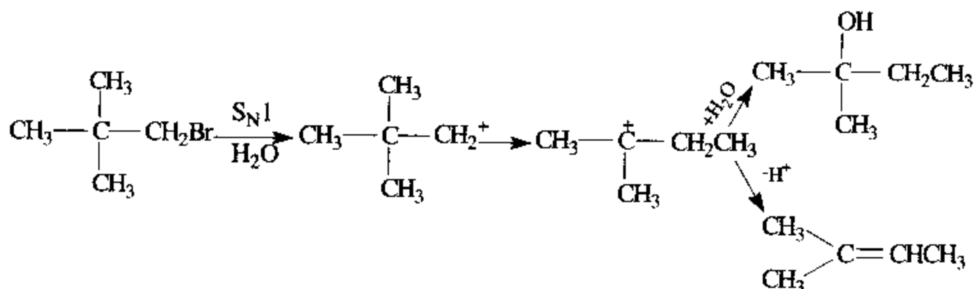


协同加成：



4. 重排反应

分子中某些原子或基团发生转移或分子的碳架结构发生改变的反应称为重排反应。重排反应可通过正离子、负离子或自由基中间体进行，也可通过协同反应过程进行。比较常见的是碳正离子或其他缺电子的中间体参与的重排，负离子参与的重排则极少。例如：



5. 氧化还原反应

底物被氧化或还原的反应称为氧化还原反应。

第二节 有机反应历程及其研究方法

有机反应历程是研究反应物通过化学反应变成产物所经历的全过程。也就是说要研究有机反应物分子中原子在反应期间所经历的一系列步骤，包括试剂的进攻、反应中间体的形成，直到最后的产物。目前主要是根据反应中观察到的现象来推断反应可能经过的历程。因此，反应历程只是根据现有实验事实所作出的一种理论假设，很难确切地说某个反应历程已被证实。只要某一反应历程对所有事实都能作出圆满的解释，并且根据该历程所作出的预测与实验结果相符合，那么就可以说，这个反应历程圆满成立，并成为有机化学理论的一部分，而且是最有实用价值的一部分。

有机反应历程不仅可以用少数指导原则将数目庞大、表面上互不相关的有机反应互相联系起来，揭示出它们的实质，进而便于深入系统地掌握反应内在的规律性，更重要的是可以根据反应历程选择最适当的反应条件，以便提高产物的得率。我们对反应了解得越深入，对其控制的能力就越强。对反应历程的深入研究还向我们提供了设计新合成路线及新产品的根据。所以说它在指导有机合成工作中也是非常重要的。

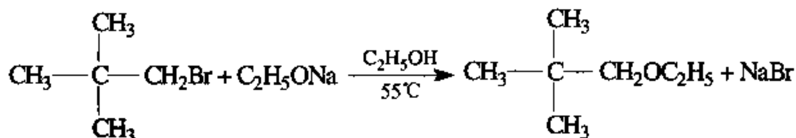
一、产物的研究

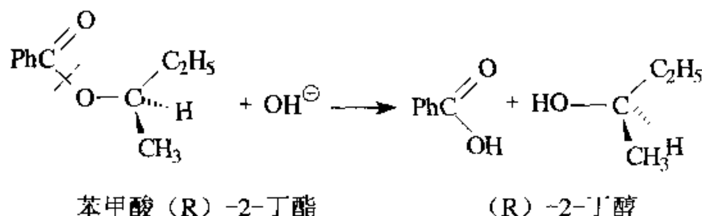
1. 产物的分离和鉴定

研究反应历程首先要从对反应物和产物的结构研究开始，即必须确切地确定开始反应物的分子结构和最终产物的精细结构。从下例可以看到确定产物结构的重要性。自 1900 年以来，曾长期认为三苯甲基自由基所形成的无色二聚物为六苯乙烷，直到 1968 年，利用核磁共振研究才证明了该二聚物实为具有醌型结构的化合物，而并非为六苯乙烷：



现在可用于产物的分离和鉴定方面的实验技术，如红外、核磁、质谱和气液相色谱等是极为有效的手段。反应产物的结构可为反应历程提供最重要的证据，产物的结构不同，说明反应历程就可能不同。例如：

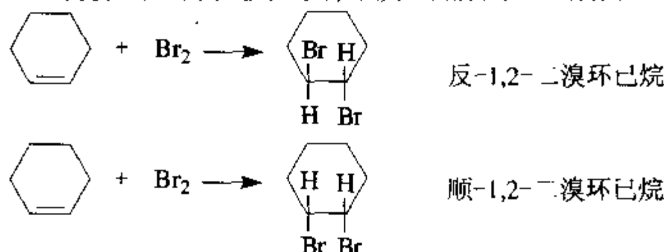




苯甲酸（R）-2-丁酯　　　　（R）-2-丁醇

这说明水解是在酰氧键间发生键断裂的。

又如，当溴和环己烯在极性条件下发生加成时，生成反-1，2-二溴环己烷。

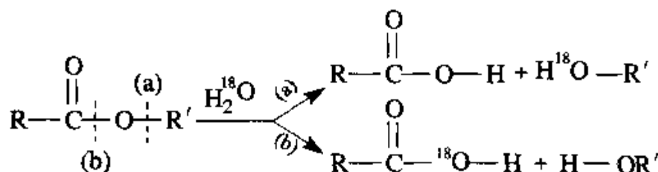


这说明该反应不是简单的一步加成反应。因为那样必然要导致顺式二溴化物，所以，该反应应该是两步反式加成。合理的反应历程必须能够说明这些事实。

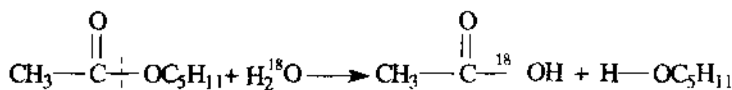
3. 同位素标记法

在反应历程的研究中用同位素标记的化合物为原料，反应后测定同位素的分布，就可以告诉我们：反应时化学键断裂的位置和标记原子或基团转移的途径，从而为反应历程研究提供用其他方法难以获得的重要情报。D、^{14}C、^{15}N 和 ^{18}O 等同位素已广泛用于示踪实验中。

例如，酯水解生成羧酸和醇，理论上可有两种断键方式：



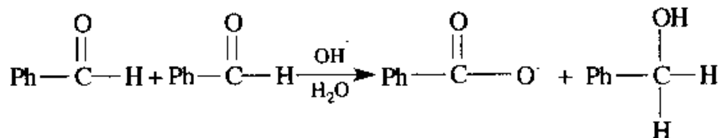
当醋酸戊酯在用 ^{18}O 标记的水中进行碱性水解时，生成的醋酸中含有过量的 ^{18}O。说明在此实验条件下水解反应是按酰氧键断裂途径（b），而不是烷氧键断裂途径（a）进行的：



虽然 ^{18}O 是稳定同位素，没有放射性，但需要用质谱法来测定在哪个化合物中含有 ^{18}O。用重氢作为氢的标记进行反应，在此情况下就不必用质谱法，而用红外

和核磁共振谱测定即可。

例如，关于苯甲醛在康尼查罗（Cannizzaro）反应中被还原成醇的分子，羟基碳上的第二个氢原子究竟是来源于水，还是来源于第二个苯甲醛分子，就可以使反应在 D_2O 中进行，随后检测所生成的苯甲醇。

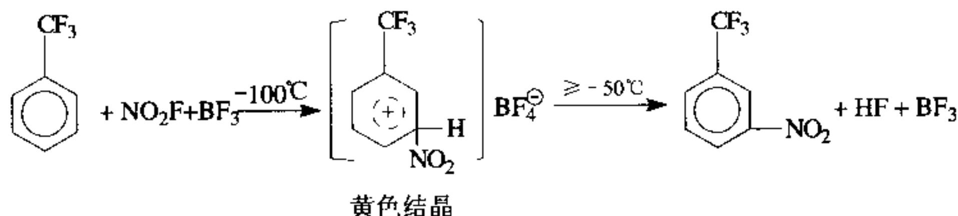


实验发现并无 Ph—CHD—OH 生成。这表明第二个氢不是来自水分子，而是由第二分子苯甲醛提供的。

4．活性中间体的研究

在许多化学反应过程中会出现一个或多个中间体，它们的稳定性是不同的。有少数中间体相当稳定，可以从反应混合物中分离出来；但大多数中间体则非常活泼，且无法分离。它们可由动力学数据来判断其存在，或用波谱法或其他物理方法来检测。中间体的确证，可为反应历程提供最有力的证据。

奥拉和库恩从 BF_3 催化下的硝酰氟和三氟甲基苯低温硝化反应中分出了σ-络合物中间体。当温度升至-50℃时，这个中间体定量地分解为间硝基三氟甲基苯：



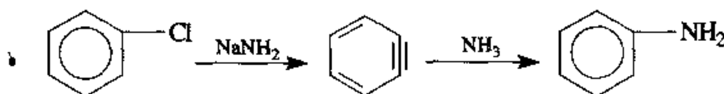
黄色结晶

并非任何中间体都能分离出来。对一些短寿命的活性中间体的检测，光谱技术已变得十分重要，但必须满足两个条件：一是活性中间体的浓度要能满足仪器检测的需要；二是被检测的物种要有足够长的寿命，能够吸收适当的放射。后者依赖于所用放射的频率。紫外—可见光的吸收是极快的（约 10^{-16}s），而红外光的吸收要求物种相对于分子振动时间（约 10^{-11}s）要有较长的寿命。电子自旋共振和核磁共振则要求物种在实验条件下，分别要有超过 10^{-6}s 和约 10^{-3}s 的稳定时间。若物种的寿命比这些要求显著短时，则吸收线将加宽变得不明显。这两个条件的结合通常意味着在反应期间中间体的寿命不是太短时，检测才是可能的。因为短寿命就意味着低浓度。

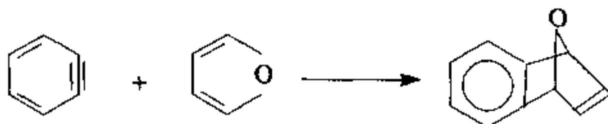
例如，混酸硝化时的真正硝化剂是 NO_2^+，它已被拉曼和红外光谱检测证实。当硝酸溶于浓硫酸中，硝酸峰消失，而出现两个新峰，一个在 1 400 cm^{-1} 处为 NO_2^+，另一个是 HSO_4^-；出现在 1 015 cm^{-1} 处。要检出浓度低至 10^{-3} mol/L 的中

间体，则需具备非常良好的条件，紫外－可见光谱在有利的场合下，检出浓度可低至 10^{-5}mol/L。原则上其他波谱法都可用以检出反应中间体。例如，紫外可检测授受体配合物；电子自旋共振和化学诱导动态核磁化（CIDNP）常用以检测低浓度的自由基中间体；核磁共振可检测碳正离子。质子磁共振波谱法也已广泛地应用，此法的主要局限性曾经是灵敏度问题。近年来，由于核磁共振仪的灵敏度提高了几个数量级，因而许多反应中的活性中间体现在可以通过核磁共振仪检出。此外，还可研究能给出核磁共振信息的其他核，特别是 ^{13}C、^{19}F 和 ^{31}P 等。

有时，高度活泼的反应中间体还可利用在反应混合物中加入易与中间体发生反应的试剂来进行捕获，然后再分离鉴定产物。例如，芳环上的卤素在强碱中被氨基取代的反应，认为可能是经过芳炔中间体：



当在反应混合物中加入易与苯炔反应的试剂呋喃时，结果的确分离出了呋喃与苯炔经过狄尔斯-阿尔德（Diels-Alder）反应的捕获产物。



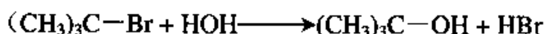
这说明苯炔可能是反应中的中间体。

二、化学动力学

化学动力学在有机化学中的应用是研究反应历程的最重要步骤，动力学数据可以提供大量的有关反应历程的情报。通过对反应物和催化剂的浓度与反应速率之间关系的研究，能够建立该反应的速率表达式。后者可以告诉我们在特定条件下控制整个反应进行的步骤。反应速度是用跟踪反应物消失或产物出现的方法进行测定的。由于波谱法既迅速又能连续地监测反应中浓度变化，所以常用波谱法对反应进程进行追踪。反应速率可从曲线形状和宽度得出。若反应系统中有某个消失的或产生的物种在红外或紫外光区能吸收特定波长的光，则可利用红外或紫外光谱进行追踪；利用核磁共振谱能够测定化学位移、自旋—自旋偶合等参数；电子自旋共振用于自由基反应中；气相色谱为动力学研究提供了极大方便，它能对产物进行精确分析和提纯分离；而连续的 pH 测定法或酸—碱滴定法可用来跟踪消耗或产生质子的反应过程；采用电导法能方便地测量产生离子物种的反应速率；各种氧化—还原反应可用极谱法进行研究。总之，任何一种与反应物或产物浓度有关而且能被用以测量的性质都可用来测定反应速率。

1. **反应速率**

化学反应的速率是指单位时间内反应物或产物浓度的变化。实验中通常是在特定的恒温条件下，用前面所提到的适当方法，对反应物消耗或产物形成的速率进行测定，从而推断出各个反应物的级数。经过全面的研究就可导出该反应的速率方程来。例如，55℃时2-溴-2-甲基丙烷在80%的乙醇水溶液中进行水解生成叔丁醇和溴化氢：



$$(CH_3)_3C-Br + HOH \longrightarrow (CH_3)_3C-OH + HBr$$

在单位时间内溴代烷消耗的速率或叔丁醇和溴化氢生成的速率即为该反应的速率

$$反应速率 = -\frac{d[(CH_3)_3CBr]}{dt} = \frac{d[(CH_3)_3COH]}{dt} = \frac{d[HBr]}{dt}$$

式中，[ ]——浓度，t——时间。

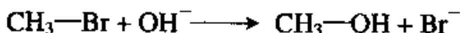
在一定的温度和压力下反应速率与反应物的浓度有关。实验结果发现上面溴代烷的水解反应速率只与溴代烷的浓度成正比。

$$-\frac{d[(CH_3)_3CBr]}{dt} = k[(CH_3)_3CBr]$$

2. **反应级数**

实验测得上面反应的速率定律中的 k 值为 $1.01\times10^{-2}s^{-1}$（即 1mol $(CH_3)_3CBr$ 每秒有 0.010 1mol 起反应）。反应速率与$(CH_3)_3CBr$ 浓度的一次方成正比。服从这种速率定律的反应叫一级反应。一级反应常数 k 的单位是 s^{-1}。二级反应的速率则与两种反应物的浓度或与一种反应物浓度的平方成正比。

例如，55℃时溴甲烷在80%乙醇水溶液中碱性水解生成甲醇和溴负离子：



$$CH_3-Br + OH^- \longrightarrow CH_3-OH + Br^-$$

反应速率与 CH_3Br 的浓度和 OH^- 浓度的乘积成正比：

$$-\frac{d[CH_3Br]}{dt} = k[CH_3Br][OH^-]$$

$$k = 2.14\times10^{-2}dm^3\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$$

二级反应的反应速率常数 k 的单位是 $dm^3\cdot mol^{-1}\cdot s^{-1}$ 。

各浓度项的指数是由实验测得，分别表示对某一反应物而言的反应级数，指数的总和则为总反应的反应级数。如对上面的溴甲烷在80%乙醇水溶液中碱性水解反应，对 CH_3Br 和 OH^-，分别为一级反应；而该反应的总级数为二级。但一般地说，

性中间体的浓度不随时间变化，而是一个常数。

$$-\frac{d[R^+]}{dt}=0$$

这种假定通常称为稳定态近似。它对于高活性中间体是有效的。这样，就可用能够测量的反应物浓度来代替活性中间体的浓度。

根据假设：

$$\frac{d[R^+]}{dt}=k_1[RL]-k_{-1}[R^+][L^-]-k_2[R^+][Nu^-]=0$$

所以

$$k_1[RL]=k_{-1}[R^+][L^-]+k_2[R^+][Nu^-]$$

$$[R^+]=\frac{k_1[RL]}{k_{-1}[L^-]+k_2[Nu^-]}$$

将$[R^+]$代入式（1-1）得

$$反应速率=-\frac{d[RL]}{dt}=-\frac{k_2k_1[RL][Nu^-]}{k_{-1}[L^-]+k_2[Nu^-]}=\frac{k_1[RL][Nu^-]}{\frac{k_{-1}}{k_2}[L^-]+[Nu^-]}$$

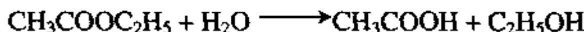
当$k_{-1}\ll k_2$时，则

$$反应速率=k_1[RL]$$

卤代烷的溶剂解反应就是按这种一级动力学方程进行的 S_N1 反应。应该注意，在这种前面步骤是速率控制步骤的两步或多步反应中，总动力学的行为不受速控反应以后步骤的影响。

如前所述，通过动力学研究，首先确定各个反应物的动力学级数，经过全面研究之后就能建立该反应的实验速率定律。然后对假设的所有可能的历程进行动力学分析，分别导出速率方程，有时计算非常复杂，可通过稳定态近似进行简化。最后经过对比，去掉与实验所得到的速率定律不符者，而选出相符者。

然而，必须注意，实测级数有时和实际上进行的反应分子数不符。时常会遇到反应级数比反应分子数低的情况。例如，



$$CH_3COOC_2H_5+H_2O\longrightarrow CH_3COOH+C_2H_5OH$$

实为双分子反应，但动力学级数为一级反应。这是由于溶剂水的浓度变化极小的原因。

此外，与动力学相符的反应历程往往不只一种。在这种情况下，还必须用其他方法进行检测，然后再从几种可能的历程中去掉那些可能性小的历程。在此还应指出，虽然有时过渡态结构可根据过渡态理论并结合我们的化学经验知识进行推断，却不能单独根据动力学数据来确定。测定历程的手段越多，证据越充分，推理就越

确切，反应历程的可靠性也就越大。

三、反应速率理论

关于反应速率方面的理论主要有碰撞理论和过渡态理论。

1. 碰撞理论

早在 1889 年阿累尼乌斯就根据对蔗糖转化反应速率的实测结果，首先得到了反应速率与温度的关系式：

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \tag{1-2}$$

式中，R——气体常数；

T——绝对温度；

A——阿累尼乌斯频率因素；

E_a——反应的活化能；

$e^{-E_a/RT}$——能量大于 E_a 的碰撞频率。

阿累尼乌斯认为，分子必须获得一定能量变成活化分子后碰撞才能起反应，这个能量的低限就是活化能。在不同温度下测得速率常数 k，利用阿累尼乌斯方程式就可计算出 A 和 E_a。一般化学反应的活化能在 42～418 kJ/mol，多数在 63～250 kJ/mol。活化能小于 42 kJ/mol 的反应，反应速率很大，如中和反应等。活化能大于 418 kJ/mol 的反应，速率极小。

阿累尼乌斯并没有提出其方程式中 A 的物理意义，后来在气体动力学的基础上发展成碰撞理论。从而阿累尼乌斯方程中 A 的物理意义可用气相反应：$B+2C \rightarrow D$ 来说明。B 和两个 C 分子碰撞在一起，才能反应变成 D，碰撞频率越高，反应速度越大，如果浓度增加，碰撞频率也增大。故当其他条件一定时，反应速率与 B 和 C 的浓度成正比。

我们知道气体分子的碰撞频率非常大，在常压下对 B 和 C 混合物来说，碰撞次数 Z 的数量级为 10^{30} 次碰撞/($dm^3 \cdot s$)。若每次碰撞都起反应的话，则反应应当瞬时完成，但事实并非如此。这说明只有具备足够能量的分子碰撞时才能起反应。若碰撞时分子的能量小于 E_a，则不会发生反应。按照碰撞理论导出了一个类似于阿累尼乌斯方程的关系式：

$$k = Ze^{-\frac{E_a}{RT}} \tag{1-3}$$

式中，k——速率常数；

R——气体常数；

Z——碰撞频率；

$e^{-E_a/RT}$——能量大于 E_a 碰撞的分子分数。

但对有机反应来说，即使某些反应分子具备了所需要的最低能量，仍可能不会导致有效的碰撞。这是由于有机分子间必须以一定的取向碰撞才能发生反应。例如：



只有氯原子与甲基上的氢碰撞，才能发生反应，与碳或苯环上氢碰撞都不能起反应。

方程（1-3）还要乘以几率因素 P，即

$$k = PZe^{-\frac{E}{RT}} \tag{1-4}$$

将碰撞理论的速率方程（1-4）与阿累尼乌斯方程（1-1）对比，可以看到阿累尼乌斯方程中的 A 相当于碰撞频率 Z 和几率因素 P 的乘积，$e^{-E_a/RT}$ 表示碰撞分子中能量大于 E_a 的分数，称为能量因素，故：

反应速率＝碰撞频率×几率因素×能量因素

根据计算，在 100℃下，能量超过 E_a 的碰撞：当 E_a 为 105 kJ/mol 时，10^{15} 次碰撞中只有一次是有效碰撞；当 E_a 为 63 kJ/mol 时，10^9 次碰撞中就有一次是有效碰撞。若其他因素差不多相同，当 E_a 为 63 kJ/mol 时的反应速率比 E_a 为 105 kJ/mol 时快 100 万倍。可见能量因素对速率影响之大。温度影响也很大，室温下的反应，在 E_a 约为 150 kJ/mol 时，升高 10℃，速率增加一倍，即每升高 1℃，速率变化为 10%左右，故在动力学研究中保持恒温极为重要。

2. 过渡态理论

1932 年佩尔赛（Pelzel）和魏格纳（Wigner）等提出了过渡态理论，后经艾润（Eyring）和鲍兰义（Polanyi）发展至较为完善。在应用于简单的双分子反应时，过渡态理论与碰撞理论所推导的结果相同，但对较复杂的分子间的双分子反应，碰撞理论的预测常与事实不符，而过渡态理论则较为满意。

过渡态理论认为：化学反应不是只通过分子间的简单碰撞就能完成的，而是经由从反应物到生成物逐渐过渡的连续过程。根据该理论，可以把反应中间阶段各原子的排列看作是具有特殊结构的分子或是某种非经典结构的配合物。处于反应途中能量最高点的活化配合物称之为过渡状态。反应的速率就是越过这个活化能垒的反应速率。

过渡态理论和反应历程之间的关系，常用反应路线的能量图来说明。图 1-1（a）和（b）分别表示一步的双分子反应和两步反应的能量图。在一步反应的图中能量最高点是活化配合物出现的位置。在它的左边，所有配合物都被认为同开始反应物处于平衡中；而在它右边，所有配合物则被认为是同产物处在平衡。在反应进行中，所涉及的原子改变其空间排列时，能量也随之变化，至达最高点过渡态，就极迅速地分解为产物。要使反应进行，一定要越过这个能垒。（b）图与（a）图的不同在于，

开始反应物和产物之间包括具有一定寿命的中间体 I。因此，它包含两个过渡态，而且第一个过渡态的 ΔG_1 比第二个的 ΔG_2 高，这意味着第一步反应应该是速率控制步骤。要注意图中过渡态和中间体之间的差别，中间体位于两个过渡态之间的能量最低点，故有一定的存活期，实际的寿命依赖于凹陷的深度。凹陷的浅，暗示下一步的活化自由能低，故寿命短；下凹越深，暗示中间体越稳定，寿命越长。过渡态却是处于反应图中能量的最高点，它只是在动态过程中需要通过的高度不稳定状态，而并不是一个实际上可能被检出的中间体。图中曲线所表示的反应途径是从反应物到产物之间活化自由能最低的路线。根据这种过渡态理论，自然就引出了“微观可逆原理”：在同样条件下，一个反应前进所经过的途径，也就是其逆反应将要经过的路线，因为正、逆反应所需能量最低的途径只有一条。因此，根据正反应研究所推出的过渡态或中间体性质方面的情报，可用以讨论同样条件下的逆过程。

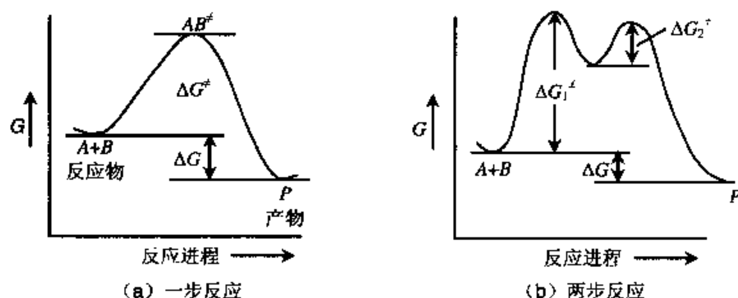
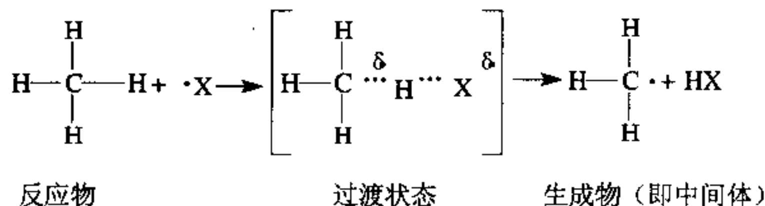


图 1-1 过渡态理论自由能—反应进程图

那么过渡态的结构又是怎样的呢？下面就以甲烷被卤原子夺取氢的过渡态为例来说明。

首先可以肯定地说，在过渡态中 C—H 键被伸展，但并未完全断裂；同时，H—X 开始形成，但并未完全形成。如下式所示：



虚线表示部分断裂或部分形成的键。那么甲基在过渡态的情况又如何呢？

在反应物中，甲基的碳为四面体形（sp^3 杂化），而在生成物中，甲基已失去一个氢原子，碳变为三角形（sp^2 杂化）。在过渡态中 C—H 键部分破裂，碳的杂化作用多少是介于 sp^3 杂化与 sp^2 杂化之间。因此，甲基中各原子在空间的分布也应介于

如图 1-2 所示，在氯原子从烷烃取代氢的反应中，由于过渡态只有少量自由基特性，各烷基间的差别很小，故氯化反应的选择性很小；而溴原子从烷烃取代氢的反应为吸热反应，ΔG 较高，过渡态具有较多的自由基特性，各烷基自由基间的差别较大，因而溴化反应具有较大的选择性。

四、动力学同位素效应

为了阐明反应机制，特别是为弄清决定反应速率的步骤，动力学同位素效应是一种有力的工具。所谓动力学同位素效应，即反应物分子中的某元素被其同位素取代后反应速率发生变化。最常用的体系是用重氢（D）取代氢（H），这种同位素效应用 k_H/k_D 表示。同位素取代后对化合物本来的电子结构、原子间结合力以及势能面等没有影响，惟一差别是由于质量不同，与同位素相连键的振动频率（ν）发生改变，在经典力学振动频率计算公式中，

$$\nu = \frac{1}{2\pi}\sqrt{\frac{k}{M}}$$

式中，k——力常数；

M——折合质量。

如 m_1、m_2 为键合在一起的原子的质量，则

$$M = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

允许的振动能量子化，成为不连续的振动能级 ν_H。最低的振动能级为 ν_0，其相应的能量为 E_0，称为零点振动能，如图 1-3。

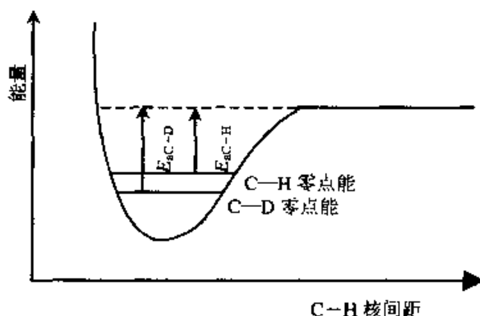


图 1-3 C—H 与 C—D 的零点振动能

对一级动力学同位素效应来说，在一个反应中，如果 C—H 键的断裂是决定速率的步骤，则在同样的条件下 C—D 键的断裂应该比 C—H 键的断裂慢，因为 C—H 键在基态的能量较 C—D 键高，所以 C—H 键的激发能要比 C—D 键低（图 1-3），

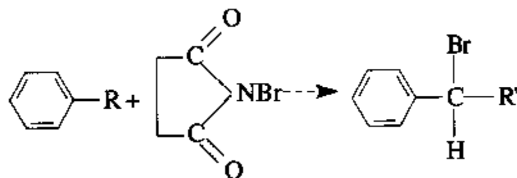
通常$\dfrac{k_H}{k_D}>1$。

在室温（298K），k_H/k_D可作如下粗略的计算：

$$k_H / k_D = e^{-(E_a(H)-E_a(D))/RT} \approx 6.5$$

显然，升高反应温度，同位素效应（k_H/k_D值）将会降低。

实验和计算结果都表明：对称的过渡态呈现最大的动力学同位素效应。考虑一个氢原子于从 C—H 通过线形过渡态转移至 B— $[CH\cdots B]^{\neq}$的简单体系，假如过渡态是高度对称的，那末 C—H 和 H—B 的力常数是相等的，这种情况将表现一个大的动力学同位素效应。若在过渡态中 H 或 D 更接近 C 或 B，这样的过渡态为不对称的，结果将表现较小的动力学同位素效应。在 77℃下，以 N-溴代丁二酰亚胺在烷基苯 α-碳上的溴代做定性比较，可以看出过渡态线形对称性对 k_H/k_D值的影响：



R	k_H/k_D
CH_3—	4.7
CH_3CH_2—	2.7
$CH_3-\overset{H}{\underset{CH_3}{C}}-$	1.8

在反应中当同位素取代不涉及断裂的键时，由于对分子的振动方式的总影响，在某种程度上仍能影响反应速率，这称为二级动力学同位素效应。对二级动力学同位素效应这里不再作深入的讨论。

五、动力学控制和热力学控制

许多有机反应由于有几个反应方向所需要的能量极为接近，故可沿着这几个反应途径进行竞争性反应，结果可生成多种反应产物。在这种情况下，最重要的是应找出影响目的产物占优势的诸因素，以便控制反应条件，使反应趋向目的产物，而获得最佳得率。不同产物生成的比例常常决定于它们生成的相对速率，也就是说哪种产物生成得快，最后混合产物中就以哪种为主。这种情况称为动力学控制或速率控制。但并非总是如此，因为当一个或几个不同反应是可逆的或在反应条件下产物

易于直接相互转变时，则最后所得混合产物中的成分并不由各产物生成的相对速率所控制，而是由反应系统中各产物的相对热力学稳定性来支配。这样，如果目的产物是一个较稳定的化合物，就可使反应在达到平衡后再分离，从而使该产物为主。对这类反应，就称之为热力学控制或平衡控制。

图 1-4 所表示的几种情况可以说明动力学控制和热力学控制。情况（a）中，显示出 A 在热力学上比 B 更为稳定的反应自由能曲线（A 具有较低的 ΔG_A），但 B 形成的更快，因为具有较低的 ΔG_B，若反应都不可逆，则将大量形成 B，因为它形成得快，产物由动力学控制。但若反应是可逆的，则有两种情况：如使反应接近平衡再分离产物，将主要得到或甚至只得到产物 A，因为在这种条件下，虽说 B 形成得快，但它不如 A 稳定，而比 A 更易逆转成 R，R 再转变成 A 和 B，当达到平衡时，由于逐渐累积的结果而以 A 为主，这种产物是由热力学控制的。

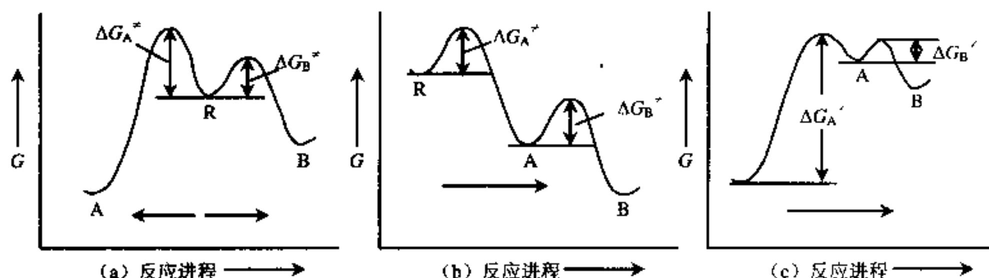
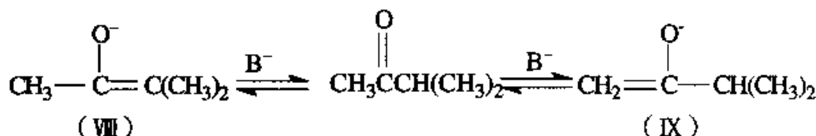


图 1-4 动力学控制和热力学控制能量-反应进程图

情况（b）中，R 变成 A 时的 ΔG_A 与 A 进一步变为 B 时的 ΔG_B 比较接近。这种情况也服从两种因素控制。

情况（c）中，A 和 B 之间能垒较 R 生成 A 之间的能垒小得多，故生成 A 后会迅速地和 B 建立平衡，产物将由热力学控制。

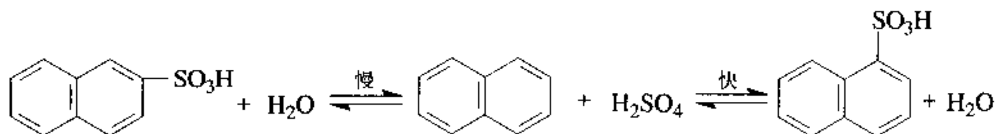
例如，一个不对称的酮，$CH_3COCH(CH_3)_2$ 分子中具有两个不同的 α—H，在用碱处理时，可能会形成两种烯醇负离子，形成两种烯醇负离子的比例将决定于反应条件。



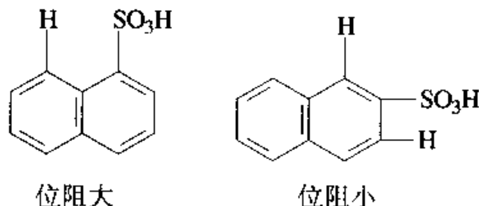
如用强碱（如 $Ph_3C^-Li^+$）在非质子溶剂中处理，并且没有过量酮存在的情况下，主要是生成烯醇负离子（Ⅸ），因为甲基上的质子没有空间阻碍，而且烯醇式形成后仅能缓慢地相互转变，故被夺去质子的速度快，由动力学控制。但如在质子溶剂中进行时，则使烯醇化反应变为明显地可逆，而在Ⅷ和Ⅸ之间通过酮建立平衡，由于

Ⅷ较Ⅸ稳定，故主要是生成Ⅷ，为热力学控制。

萘磺化时试剂既可进攻α-位又可进攻β-位，而生成α-萘磺酸或β-萘磺酸。由于磺化反应是可逆的，在较低温度下逆反应不显著，而以磺化反应为主。这样，则两种磺酸产物的量取决于生成它们的反应速率，即为动力学控制。因为萘的α-位较β-位活泼，故生成α-萘磺酸的速率大于β-萘磺酸，产物以α-萘磺酸为主。



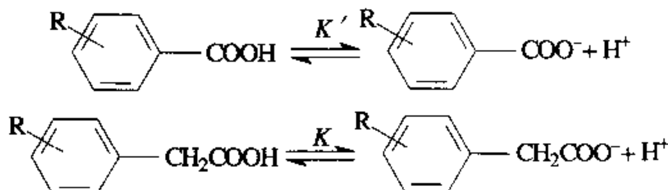
在较高温度下水解速率增大。因为α-萘磺酸中体积大的磺酸基和β-位的氢具有较大的位阻，安定性较小，故它比β-萘磺酸更易水解。虽然β-萘磺酸生成的速率慢，但生成后水解也慢，逐渐累积起来，随着反应的进行，β-萘磺酸越积越多，当达到平衡时，则成为主要产物，这时则为热力学控制。



六、线性自由能关系——取代基的性质对反应速率与平衡的影响

1. 哈密特（Hammett）方程

取代基的存在对反应速率及平衡产生明显的影响。以取代苯甲酸及取代苯乙酸的电离为例：



若以R＝H作为比较标准，将 $\lg K/K_0$ 对 $\lg K'/K'_0$ 作图，可得斜率为 ρ 的一条直线（图1-5）。该直线方程式为：

$$\lg\frac{K}{K_0}=\rho\lg\left(\frac{K'}{K'_0}\right)$$

式中，K——取代苯乙酸的电离常数；

K_0——苯乙酸的电离常数；

K'——取代苯甲酸的电离常数；

K'_0——苯甲酸的电离常数。

苯甲酸及取代苯甲酸的电离常数资料较多，常以其比值作为比较标准。

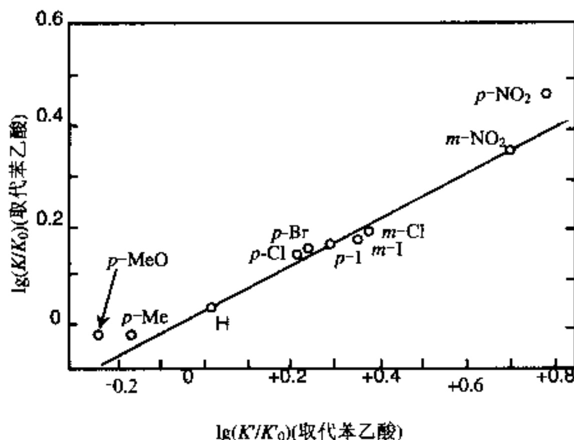


图 1-5 取代基效应—反应常数 ρ 的导出

若定义 $\sigma=\lg K'/K'_0$，则可得 Hammett 方程式:

$$\lg\frac{K}{K_0}=\sigma\rho \tag{1-5}$$

式中，σ——取代基常数，简称 σ 常数；

ρ——反应常数，简称 ρ 常数。

由反应速率常数与自由能的关系，就有：

$$\lg K=-\frac{\Delta G}{RT},\quad \lg K_0=-\frac{\Delta G_0}{RT}$$

$$\lg\frac{K}{K_0}=\frac{-(\Delta G-\Delta G_0)}{RT}=\frac{\delta\Delta G_0}{RT}$$

$$\lg K'=-\frac{\Delta G'}{RT},\quad \lg K'_0=-\frac{\Delta G'_0}{RT}$$

$$\lg\frac{K'}{K'_0}=\frac{-(\Delta G'-\Delta G'_0)}{RT}=\frac{\delta\Delta G'_0}{RT}$$

若有取代基存在，在密切相关的不同反应系列中，自由能改变的影响是线性的，即

$$\delta\Delta G_0 = A\delta\Delta G'_0$$

$$\lg\frac{K}{K_0} = A\lg\frac{K'}{K'_0}$$

故 Hammett 方程是取代基线性自由能关系的结果。

因吸电子取代基的存在增加了苯甲酸的酸性，故其 σ 值为正；反之，给电子取代基的 σ 值为负。σ 值是取代基供给或吸电子能力大小的量度，A 值则为反应对供给电子或吸引电子灵敏性的量度。

Jaffe 应用了 Hammett 原来的数据，计算出某一反应的 ρ 值，然后算得各取代基的 σ 值，再将从各反应系列所得的 σ 值平均化，取得最佳值。其结果如表 1-1 所示。

ρ 值和温度有关。反应中心和芳环距离越近，ρ 值越大。ρ 值也有正负之分，若活化中间物的电子密度降低，则给电子取代基使活化中间物稳定，加速反应，ρ 值为负；反之 ρ 值为正。其结果如表 1-2 所示。

表 1-1 Hammett σ 值

取代基	m-σ	p-σ	取代基	m-σ	p-σ
CH_3	−0.07	−0.17	SO_3^-	0.05	0.09
C_5H_5	0.06	−0.01	$N(CH_3)_3^+$	0.88	0.82
$COCH_3$	0.38	0.50	COO −	−0.10	0.00
CN	0.56	0.66	OH	−0.12	−0.37
$COOC_2H_5$	0.37	0.45	F	0.34	0.06
NO_2	0.71	−0.78	Cl	0.37	0.23
$N(CH_3)_2$		−0.83	Br	0.39	0.33
NH_2	−0.16	0.66	I	0.35	0.18
OCH_3	0.12	−0.27	SH	0.25	0.15
H	(0.00)	(0.00)	SO_2CH_3	0.60	0.72

表 1-2 几种反应的反应常数和反应速率

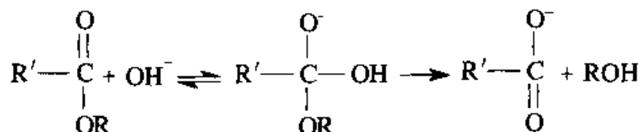
反　应	溶剂	T/℃	ρ 值
ArOH	水	25	2.113
ArCOOH	水	25	1.000
$ArCH_2COOH$	水	25	0.489
$ArCH_2CH_2COOH$	水	25	0.212
ArCH=CHCOOH	水	25	0.466
$ArNH_2+HCOOH \rightarrow ArNHCHO+H_2O$	67%吡啶	100	−1.429

2. 塔夫（Taft）方程

Hammett 及类似的方程式只讨论了间位及对位取代基的影响。若考虑邻位取代基，因邻位取代基和反应中心十分相近，会发生空间效应。Taft 的工作证明，取代基的极性效应和空间效应是能够分开来处理的。

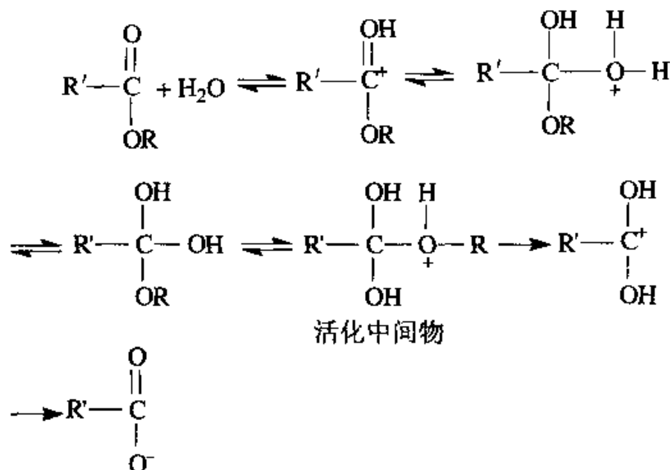
邻位取代苯甲酸酯的水解反应可以用来作为反应模型。当反应用酸催化，取代基位于间位或对位时，Hammett 方程的 ρ 值在-0.2～0.5；若反应用碱催化，ρ 值在2.2～2.8。无论用酸还是用碱催化，活化中间物的结构基本上相同，故取代基的空间效应也不变。

①酯的碱性水解。

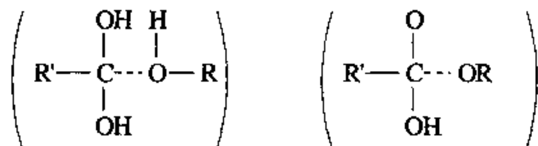


活化中间物

②酯的酸性水解。



所以，无论酸性水解还是碱性水解，反应活化中间物的结构大致是一样的。



假设这类反应的相对活化能 ΔG 为几种独立因素之和，则得下面的塔夫方程：

$$\lg\frac{k}{k_0}=\rho^*\sigma^*+SE_S$$

极性参数 σ^* 衡量取代基的极性效应；ρ^* 衡量反应对极性效应的灵敏性；E_S 衡量取代基的空间效应；S 衡量反应对空间效应的灵敏性。以下脚 a，b 分别代表酸性及碱性催化反应，上式可分别写为：

$$\lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_b = \rho_b^*\sigma^* + S_b E_S$$

$$\lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_a = \rho_a^*\sigma^* + S_a E_S$$

式中 σ^* 及 E_S 并未标注 a、b，因为 σ^* 和 E_S 不应随反应条件而变。将二式相减，可得

$$\lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_b - \lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_a = (\rho_b^* - \rho_a^*)\sigma^* + (S_b - S_a)E_S$$

因为空间效应在两个反应中相同，故（$S_b - S_a$）为零；在酸催化下，取代基的极性效应影响较小，故可令 ρ^*_a 为零。若应用从 Hammett 方程式得来的 ρ^* 值，则所得 σ^* 值应和 Hammett σ 值尺度相同。其值为：

$$\sigma^* = \frac{1}{2.48}\left[\lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_b - \lg\left(\frac{k}{k_0}\right)_a\right]$$

在酸催化的水解反应中，取代基的极性效应不重要，故原式可写为：

$$\lg\frac{k}{k_0} = SE_S$$

令酸催化水解反应的 S 值为 1，则可得 E_S 值。

表 1-3　邻位取代基的极性常数和空间常数

取代基	σ	E_S	取代基	σ	E_S
OCH_3	−0.39	0.99	Cl	0.20	0.18
OC_2H_5	−0.35	0.90	Br	0.21	0.18
CH_3	−0.17	0.00	I	0.21	−0.20
H	0.00		NO_2	0.73	−0.75
F	0.24	0.49			

同样，在一个脂肪族化合物 R—COOR′ 中，选择 CH_3COOR' 为标准，则取代基 R 的 σ^* 及 E_S 值如表 1-4 所示。

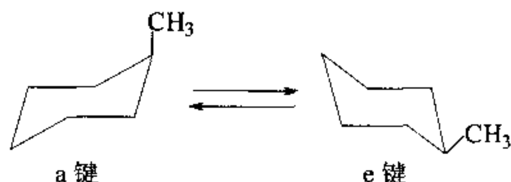
有人分析了各种取代基的 E_S 值，发现 E_S 值是取代基 Van der Waals 半径的线性函数，与取代基的极性效应无关。

表 1-4　脂肪族化合物 RCOOR′中的极性常数和空间常数

取代基	σ	E_S	取代基	σ	E_S
OCH_3	−0.39	0.99	Cl	0.20	0.18
OC_2H_5	−0.35	0.90	Br	0.21	0.18
CH_3	−0.17	0.00	I	0.21	−0.20
H	0.00		NO_2	0.73	−0.75
F	0.24	0.49			

（2）构象异构：是指分子内由单键旋转角度不同而产生的异构。如：丁烷的全重叠式及交叉式构象。

又如：1-甲基环己烷中甲基分别处于 a 键和 e 键时的两种椅式构象：



（3）对映异构：两种化合物互为镜象而不能重合，它们是一对异构体，互为对映，因此称为对映异构。如：

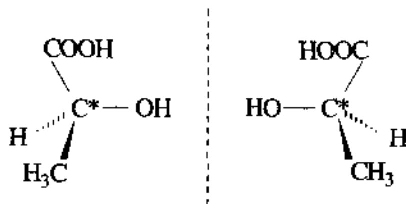


构象与构型在有机合成、天然有机化合物、生物化学等的研究方面都有着重要的意义。

第一节　对映异构

一、旋光性与分子结构的关系

经过对很多物质的研究，认为当碳原子连有四个不同的原子或原子团时，这些原子或原子团的空间排列（构型）就可能有两种情况，而这两种排列方式（或构型）具有实物与镜象的关系，而且不能互相重合在一起，它们互称为对映异构体。如乳酸分子：



它们如同我们的左右手关系。这种物体与其镜象不重合的性质称为手性。任何分子凡与其镜象不能重合者，称为手性分子。任何手性分子至少有一个对映体。

连接四个不同原子或基团的碳原子，称为手性碳原子或不对称碳原子，常用 C^*

表示。

分子与其镜象是否能重合，即分子是否具有手性，决定于它本身的对称性。下面介绍几种与分子手性有关的对称因素。

有机物的对称因素有对称面、对称中心、对称轴和交替对称轴。

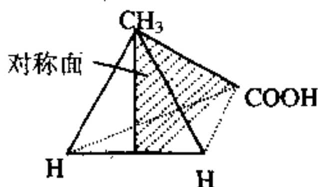
对称面（σ）：如果组成分子的所有原子在同一平面上，或有一个平面通过分子能把该分子分成互为镜象的两部分，这个平面就是分子的对称面。

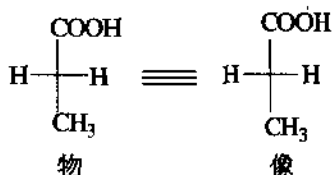
对称中心（i）：通过分子的中心与分子中的任何一个原子连一直线，然后将直线向相反方向延长，在离中心等距离处都遇到完全相同的原子，则此中心是该分子的对称中心。

对称轴（C_n）：通过分子做一条直线，使分子绕此直线旋转一定角度面能同原来的分子重合，则该条直线是此分子的对称轴。如果绕此对称轴转动 α 角度后能同原来分子重合，则 $360°/\alpha=n$ 是该分子的 n 重对称轴，用 C_n 表示。

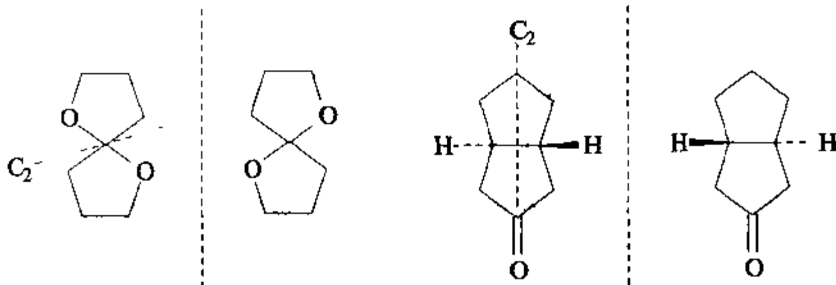
交替对称轴（S_n）：如果一个分子绕一个轴转动一定角度（用 α 代表转动的度数）后，再用垂直于该轴的镜面将旋转后的分子反映得到其镜象，通过这两种操作——转动和反映得到的分子恰好能与原分子重合，则这个轴是该分子的 n 重（$n=360°/\alpha$）交替对称轴，用 S_n 表示。

凡具有对称面、对称中心或四重交替对称轴的分子称为对称分子。对称分子的实物与其镜象重合，无旋光性。





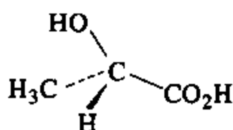
凡没有对称面或对称中心或四重交替对称轴而只具有简单对称轴的分子，称为非对称分子。这类分子与其镜象不能重合，有旋光性。



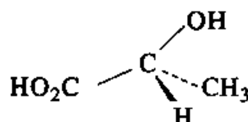
非对称分子是手性分子，但手性分子不仅限于非对称分子。

凡没有对称轴、对称面、对称中心和交替对称轴这些对称因素的分子，称为不

对称分子。这类分子与其镜象不能重合，有旋光性。



(S)-α-羟基丙酸

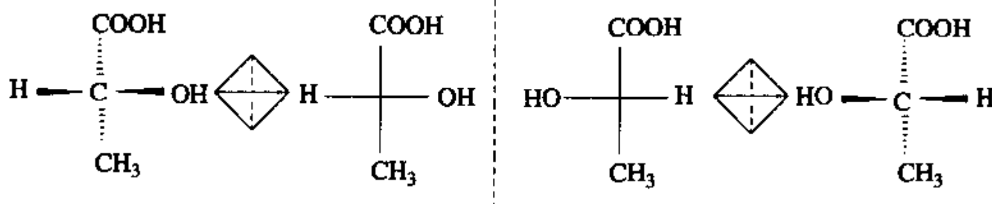


(R)-α-羟基丙酸

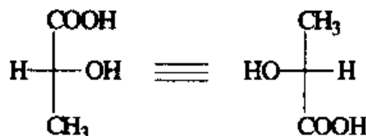
不对称分子是手性分子，但手性分子不一定都是不对称分子，也可以是具有对称轴的非对称分子。

二、费歇尔（Fischer）投影式

对映异构体的构型可用棍球的立体形式及透视式等方式表示。虽然这类形式可清楚地表示出分子中原子的立体关系，但不利于书写，为了方便，一般采用费歇尔（Fischer）投影式，其投影规则如下：投影时将与手性碳原子相连的横着的两个键朝前，竖着的两个键向后。书写时用横线和竖线垂直的交点代表手性碳原子，例如：乳酸

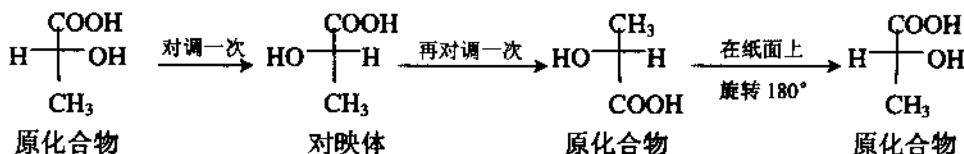


投影式不能离开纸面翻转，只能在纸面上移动，或旋转180°及其倍数，但不能旋转90°、270° 等90°的奇数倍。如将投影式在纸面上旋转90°，得到的是它的对映体；旋转180°投影式保持不变。



在纸面上旋转180°

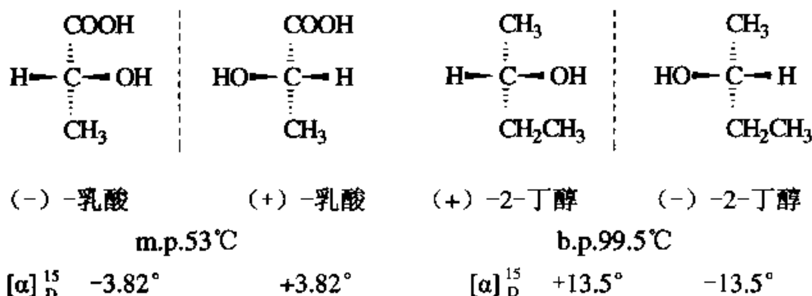
若将投影式中与手性碳原子相连的任意两个原子或原子团对调，对调一次（或奇数次）转变为它的对映体，对调两次（或偶数次）仍是原化合物，例如：



三、含手性原子化合物的对映异构

1. 含一个手性碳原子的化合物

含一个手性碳原子的化合物一定有一对对映体。乳酸、2-丁醇等是常见的含有一个手性碳原子的例子。



（−）-乳酸　（+）-乳酸　（+）-2-丁醇　（−）-2-丁醇

m.p.53℃　b.p.99.5℃

$[\alpha]_D^{15}$　−3.82°　+3.82°　$[\alpha]_D^{15}$　+13.5°　−13.5°

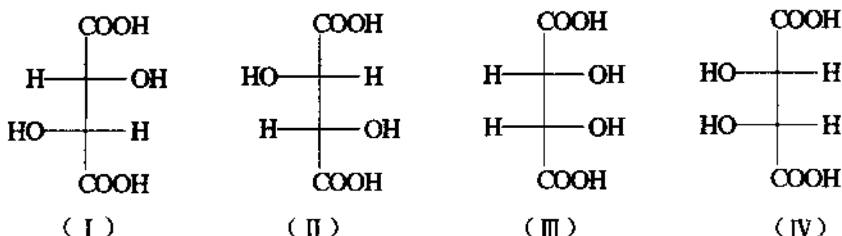
乳酸是含有一个手性碳原子的化合物，它有手性，具有旋光性，有一对对映体。发酵得到的乳酸是左旋的，肌肉运动产生的乳酸是右旋的。从酸奶中得到的乳酸无旋光性，它是等量的左旋乳酸及右旋乳酸的混合物，称为外消旋体。外消旋体是一混合物，之所以无旋光性，是由于一个异构体分子引起的旋光被其对映分子所引起的等量的、相反的旋光所抵消。

2. 含两个或更多个手性碳原子的化合物

当化合物分子中有两个或更多个手性碳原子时，其旋光异构的复杂性也随之增加。分子中的每个手性碳原子都应该有自己的构型，可分别用 R / S 构型标记法标记。若含有两个手性碳原子时，它们的构型可以相同也可以不同。

（1）含有两个相同手性碳原子的化合物。

含有两个相同手性碳原子的化合物，有的因存在对称面成为内消旋体而不具有旋光性。例如：酒石酸。

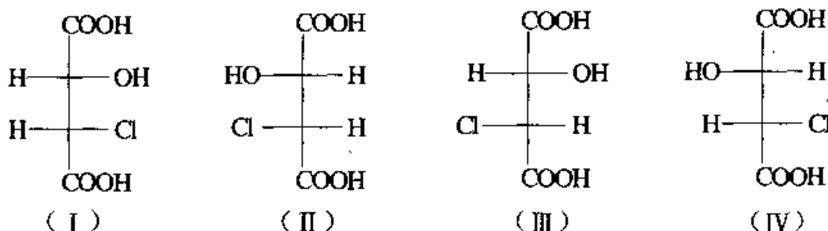


Ⅰ和Ⅱ是一对对映体，其中一个左旋，一个右旋，Ⅲ和Ⅳ实际是同一物质，因为这种构型分子内有一对称面，是一个内消旋体，所以酒石酸有三种立体异构体。

因此，当分子中含有两个相同手性碳原子时，立体异构体数减少，非对映异构体数也相应减少。

（2）含有两个或 n 个不同手性碳原子的化合物。

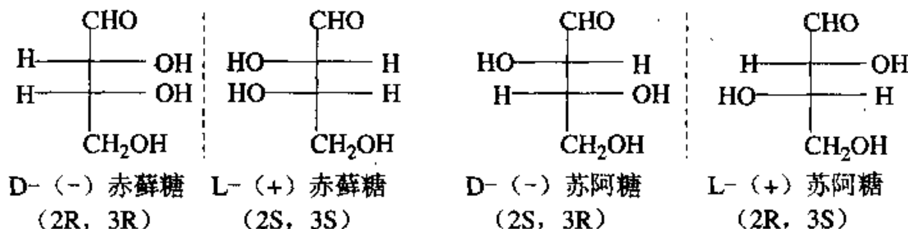
含有 n 个不同手性碳原子的化合物有 2^n 个对映异构体。例如，2-氯-3-羟基丁二酸：



该化合物有两个手性碳原子，所以有 4（$2^2=4$）个对映体。其中Ⅰ和Ⅱ是一对对映体，Ⅲ和Ⅳ是一对对映体，Ⅰ与Ⅲ、Ⅳ，Ⅱ与Ⅲ、Ⅳ是非对映体。

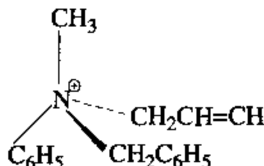
如果分子中所含的手性碳原子中有相同的，则对映异构体的数目小于 2^n，由它们分别组成外消旋体的数目小于 2^{n-1}。

含有两个不同手性碳原子的化合物，通常可以用赤型和苏型来表示其构型。在使用 Fischer 投影式时，凡两个相同的原子或基团连在碳链的同侧的是赤型，在碳链的两侧的是苏型。例如：

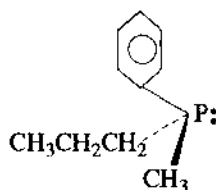


3. 含其他手性原子化合物的对映异构

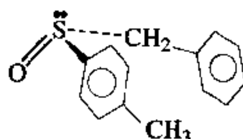
除了碳原子以外，其他如 Si、N、S、Se、Te、Sn、Ge、P、As、B、Be、Cu、Zn、Pt、Pd 等原子形成的某些化合物，也具有旋光性。例如与四个互不相同的基团相连的氮原子就是手性原子：



膦的角锥体翻转所需要的活化能较大，曾得到过许多旋光性的膦。如



同样硫原子上连有不同取代基的亚砜，也是角锥结构，其翻转的能障很大，所以亚砜分子是手性分子。



四、外消旋体的拆分

用普通合成方法得到的手性分子一般都是外消旋体。要得到有效异构体则需要把外消旋体拆分成相应的左旋体和右旋体。然而，由于对映体的物理、化学性质相同，不能用一般的分馏、重结晶等方法将它们分离。目前已研究出不少的分离方法，其中把它们转变成非对映体的拆分法和生化法应用较广。非对映异构关系是进行外消旋体拆分的基础，因为非对映异构体物理、化学性质不同，利用一种拆分剂（旋光性试剂）处理外消旋体，使其转变成非对映体的混合物。利用非对映体具有不同的物理和化学性质将其进行分离，经处理重新生成对映体。

外消旋体的拆分方法：

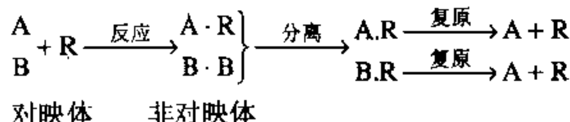
1. **生化法**

巴士德发现外消旋体酒石酸铵盐通过酵母菌或蓝色青霉菌发酵时，有选择地消耗右旋酒石酸，这样，经发酵一定时间后，可从发酵液中分出纯左旋酒石酸盐。这种不对称破坏，即生物动力学拆分，已普遍用于氨基酸的制造。

2. **化学法**

用一个旋光性试剂与一对旋光对映体反应后，生成两个非对映体，再根据非对映体不同的物理性质（如溶解度、蒸气压、吸收系数），用物理方法将它们分开。最后再把分开的这两个非对映体分别还原为原来组成这个外消旋体的两个对映体。

分离非对映体最常用的方法是利用它们的溶解度不同的分离法。这种分离方法可示意为：

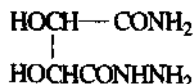


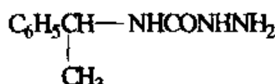
用酸拆分剂拆分碱的步骤与酸的拆分类似。

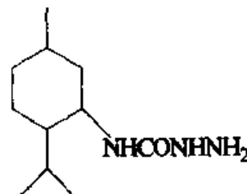
（3）氨基酸拆分。在氨基酸的拆分中一般是先用酰基把氨基保护起来，再用碱性拆分剂与羧基成盐进行拆分。拆分后还必须使被保护的氨基复原。

（4）醇的拆分。拆分外消旋的醇常用方法是把醇变成二元酸的酸性酯，然后按照拆分酸的方法，采用碱性拆分剂来进行拆分。常采用邻苯二甲酸酐与丁二酸酐与醇反应生成酸性酯。

（5）醛和酮的拆分。拆分醛和酮可采取含手性的羰基试剂如酰肼、氨基脲等作拆分剂。如







酒石酰胺酰肼　　α-苯乙氨基脲　　薄荷基氨基脲

酒石酰胺酰肼可用来拆分 2-苯基环戊酮，α-苯乙氨基脲与薄荷基氨基脲都曾用来拆分安息香。

3. 诱导结晶法

在外消旋的过饱和溶液中，加入一定量的某种旋光异构体的纯晶体作为晶种。利用溶液中含有稍微过量的一对对映体之一，稍过量的对映体就先沉淀出来，而且沉淀出来的量要多于过量的量。于是溶液中含量较多的旋光异构体优先结晶析出，将其过滤后，滤液中就含有过量的另一种对映体，升温，再加入要拆分的外消旋体，冷却，另一种对映体又会结晶析出。如此反复进行结晶，只需要开始时加入少量纯的晶体，就可将一对对映体完全分开。

4. 色谱分离法

利用光学活性吸附剂对光学活性物质具有选择性吸附作用，可用来拆分外消旋体。因为光学活性吸附剂与外消旋体的 D-型和 L-型分别形成的吸附物是非对映体，其稳定性有差别，其中一种吸附比另一种吸附牢固，吸附比较松驰的在洗提过程中较容易通过吸附剂柱并优先被洗脱，从而达到拆分外消旋体的目的。

淀粉、蔗糖粉、乳糖粉、羊毛及酪蛋白等都可以作为柱色谱的吸附剂。如 DL-苦杏仁酸用异粉状羊毛或酪蛋白作吸附剂，水作洗提剂，D-（-）-苦杏仁酸先被洗脱。在 DL-丙氨酸的拆分中，可用淀粉作吸附剂，水作洗提溶剂，D（-）-丙氨酸先被洗脱。

用旋光性化合物处理非光学活性的吸附剂，如使（+）-酒石酸吸附在多孔的氧化铝上，也可用来拆分外消旋体。

第二节 顺反异构

顺反异构也是立体异构中的一种，一般是由于分子中具有双键或环状结构，使分子内原子间的旋转受到阻碍，分子中的原子或基团在空间排列关系的不同所引起的异构现象。但它一般没有旋光性，因为分子中具有对称面，与其镜象能够重叠，因而属于非对映异构体。

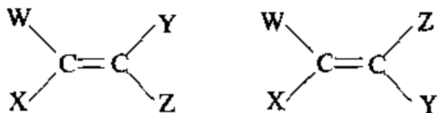
顺式异构体和反式异构体在物理性质上的区别呈现明显的规律性。一般说来，反式异构体所占空间体积较大，与此有关的性质如密度、折射率和沸点都比顺式低。但反式异构体的对称性较好，分子的排列更为紧密有序，故其熔点比顺式高，而溶解度比顺式低。

一、由双键引起的顺反异构

含有双键如 >C=C< 、>C=N< 和 >N=N< 的化合物都有可能产生顺反异构体，现分别讨论如下。

1. 含 >C=C< 的化合物

两个碳原子之间有一个σ键和π键，其中π键是阻碍旋转的因素。因沿烯键的旋转需要比较大的活化能，在室温下不能发生；当烯键两端连有不同基团即能产生顺反异构现象。例如：



顺反异构的构型标记有两种方法：

（1）顺/反标记法。

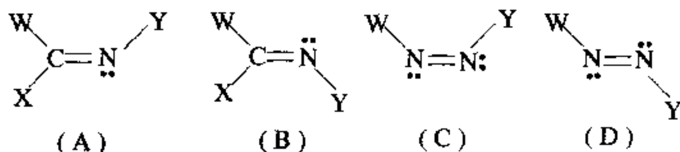
当两个双键碳原子上所连相同的原子或基团彼此在双键同侧或异侧，分别称为顺式或反式。上式中，当W=Y时，（A）化合物为顺式，（B）为反式。

（2）Z/E标记法。

当四个基团全不相同时，则按顺序规则排列。在双键一侧两个基团的位次都高于相应的另两个基团时，该异构体称为Z型；另一个异构体称为E型。

2. 含 >C=N< 和 >N=N< 的化合物

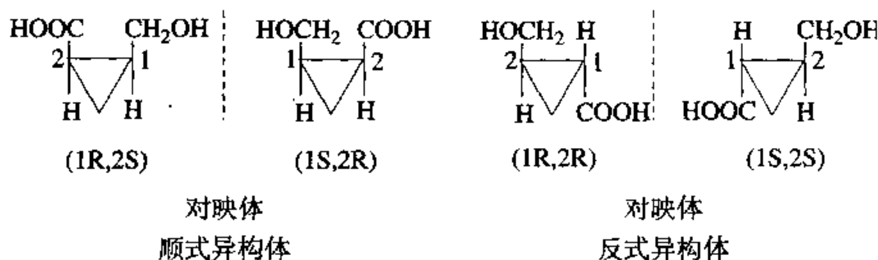
在这些化合物的分子中，同样由于π键阻碍了双键两个原子的自由旋转，而产生了顺反异构现象。氮原子的三个价键有两个用于形成双键，另外一个价键所连接的基团与碳氮双键或氮氮双键不在一条直线上。如下面一些式子所示：



对于肟、腙和其他含 >C=N< 的化合物来说，若 W=Y，(A) 称为顺式，(B) 称为反式。同样地也可用 Z/E 标记法，氮上的未共用电子对在顺序规则中位于氢之后。偶氮化合物（C）总是顺式或 Z 型，不管 W 和 Y 是否相同。（D）则是反式或 E 型。

二、环状化合物的顺反异构和旋光异构

上述立体化学的原理对环状化合物也是适用的。有一个取代基的一元取代脂环化合物，不是手性分子，无旋光性，也没有顺反异构。但二元取代脂环化合物，当取代基处于适当位置时，则具有立体异构现象。例如：2-甲基-1-环丙烷羧酸有两个不同的手性碳原子，可有四个旋光异构体，组成两对对映体。又因为环阻碍了绕环中 C—C 键的旋转作用，它也是顺反异构体。



对映体　　　　对映体
顺式异构体　　反式异构体

第三节　构象和构象分析

为了说明一个有机分子的结构，除了准确地知道它的构造和构型外，还要更深入一步了解它的构象。所谓构象是指围绕分子中的单键旋转而产生的各种立体形象。

构象异构是另一种类型的立体异构，构象异构的存在比构型异构（顺反异构和对映异构）更为广泛。根据化合物分子的构象来分析化合物的物理化学性质，称为构象分析。

一、链状化合物的构象

1. 饱和烃及有关衍生物的构象

（1）乙烷的构象

研究表明乙烷分子存在旋转能垒，从而使C—C单键的旋转产生了阻力，这种阻力使得乙烷分子中的两个甲基不能完全自由地相对旋转。但由于能垒不高，在常温下两个甲基并不是固定在一个位置上，而是在旋转中形成了许多构象，这些构象随着键的旋转而改变着它们的能量。当两个甲基上的三对氢原子重叠时，能量最高，最不稳定。这时乙烷所取的构象是一种极限构象，叫做重叠式构象。当氢原子相互处于最远距离时，能量最低，最稳定。这时所取的构象为另一种极限构象，叫做交叉式构象。这两种极限构象和围绕C—C单键旋转一周能量随旋转角变化的关系如图2-1所示。

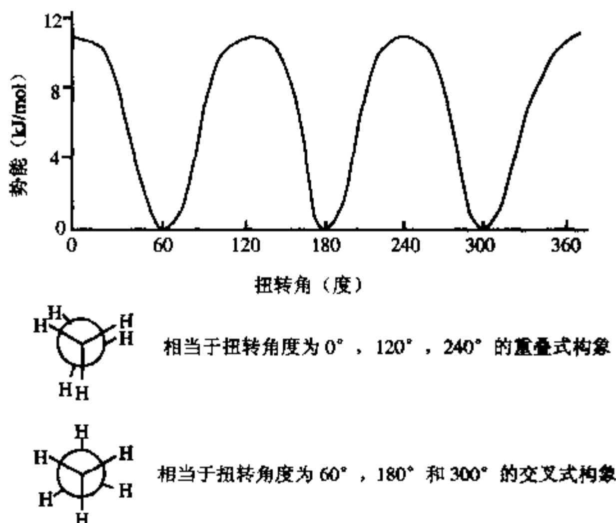


图2-1 随旋转角变化的乙烷的势能

由图2-1可以看出，重叠式构象能量最高，交叉式构象能量最低，其他构象的能量都在两者之间。

在一般情况下乙烷处于交叉式构象状态，但当温度升高时，重叠式构象出现的几率增加，这意味着自由旋转的可能性增加。反之，温度降低时交叉式构象的含量

增加，当温度达到凝固点时（-172°C），乙烷分子基本上完全固定地处于交叉式构象的状态。

（2）丁烷的构象。

正丁烷可以看作1,2-二甲基乙烷，围绕C_2—C_3单键旋转一周可得到重叠式与交叉式构象，其能量变化曲线如图2-2所示。

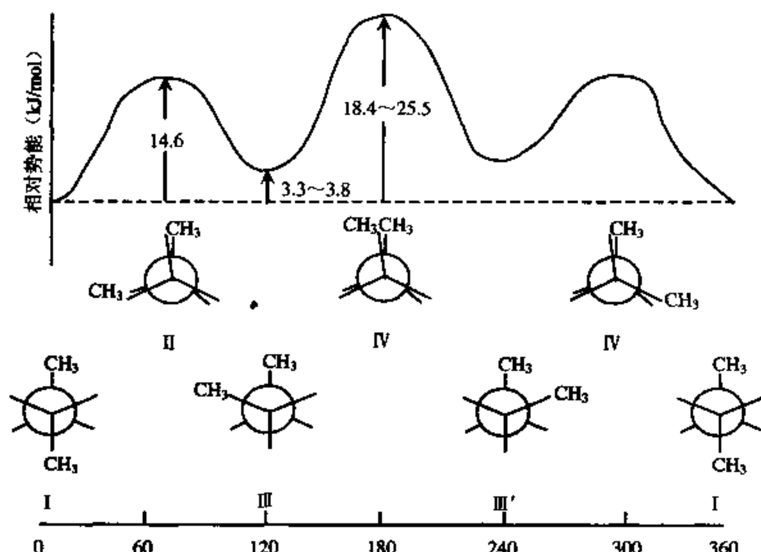


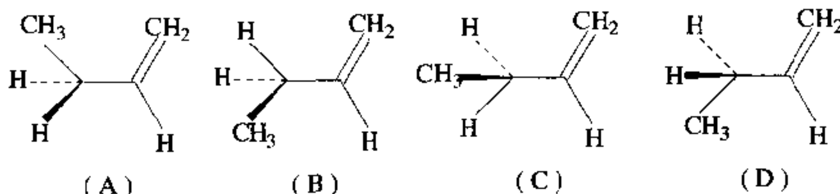
图2-2　随旋转角变化的正丁烷能量曲线

正丁烷的C_2—C_3单键旋转时，可以出现三个极限的交叉式构象和三个极限的重叠式构象。在三个交叉式构象中，对位交叉式构象（Ⅰ）能量最低，最稳定。邻位交叉式构象（Ⅲ与Ⅲ′）能量比较高。三个交叉式构象能量虽然不相等，但分别处于旋转能量曲线的三个谷上，所以是三个稳定的构象。它们之间的关系是互为“构象异构体”。Ⅰ本身是具有对称性的构象，Ⅲ与Ⅲ′则互为实物与镜像的关系，具有相同的能量，称为“构象对映体”。构象异构体之间，由于能量差很小，一般不能分离，但在一定条件下，它们处于构象转化的平衡体系中。在室温下的正丁烷含Ⅰ的量大约为70%，含Ⅲ和Ⅲ′各15%左右，于是′被称为“优势构象”。在三个重叠式构象（Ⅰ，Ⅱ，Ⅱ′）中，Ⅱ和Ⅱ′也是构象对映体，它们的能量比对位交叉式构象高。全重叠式构象（Ⅳ）具有最高的能量，在旋转能量曲线中三个重叠式构象都处于“峰”的位置上，这些构象相对于交叉式构象都是不稳定的。所以，丁烷最稳定的构象是对位交叉式，最不稳定的是全重叠式。

通过对乙烷及其衍生物的构象分析，应用到其他的烷烃及其衍生物中，不难得出如下结论：交叉式构象相应于势能极小值，重叠式构象相应于势能极大值。交叉式构象中对位交叉式比邻位式更稳定。

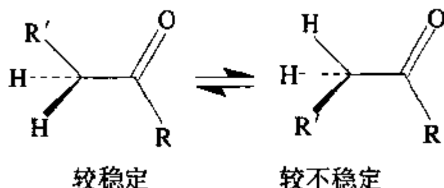
2. 含碳碳双键和碳氧双键的化合物的构象

以上讨论的构象只涉及 sp^3-sp^3 的旋转，现讨论有关 sp^3-sp^2 的旋转异构现象。如 1-丁烯分子的极限构象有：



构象异构体有两类：（A）和（B）中是双键与单键重叠，可称为重叠式；而（C）和（D）中双键与单键处于交叉位置，可称为交叉式。与取代乙烷中 sp^3-sp^3 键的构象异构不同，微波波谱法测定表明，重叠式构象（A）和（B）比交叉式构象要稳定。氢原子与双键重叠的构象（B）比甲基与双键重叠的构象（A）更稳定一些。和1-丁烯类似，羰基化合物的优势构象也是重叠式而不是交叉式；不同的地方是与不饱和键羰基重叠的是甲基而不是氢。例如丙醛分子的情况是，甲基与羰基的重叠式比氢原子与羰基的重叠式要稳定，比交叉式则更稳定些。只有当α-碳上连的是大体积的叔丁基，才使氢重叠式构象变得比较稳定。

酮与醛类似，也是重叠式构象稳定些，并且同样是取代基与羰基重叠的构象比氢与羰基重叠的构象更稳定，这种相对的稳定性比醛类还要明显。



取代基与不饱和官能团重叠式构象的稳定性较大的原因，尚未见到很好的解释。但考虑到这些不饱和官能团的偶极矩，酮中羰基偶极矩大于醛中羰基偶极矩，而碳碳双键偶极矩最小，可能的解释是，取代基和官能团偶极的一端有一定的吸引力，并且随不饱和官能团偶极矩增大而增大，故相应重叠构象的稳定性随之增加。当α-碳上连有大体积基团时可能出现例外的情况。

在不饱和化合物中，围绕 sp^2-sp^2 键旋转所形成的重叠构象占优势是一个普遍现象，其旋转能垒比烷烃的低。

式中间体到扭船式，扭船式的能量比椅式高 23.0 kJ/mol，需较小的能量（22.2 kJ/mol），后转变成另一能量最低的椅式，翻转过程中能量变化曲线如图 2-3 所示。

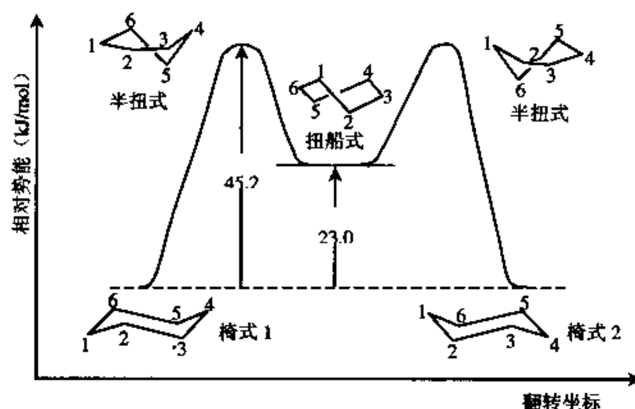
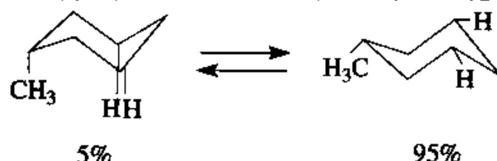


图 2-3 环己烷椅式翻转能量曲线

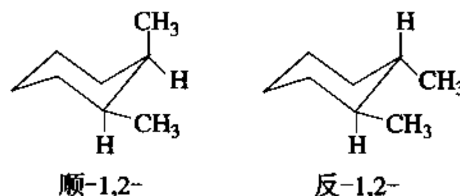
1. **取代环己烷的构象**

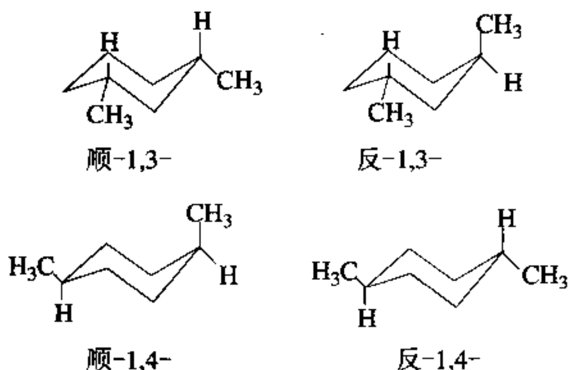
环己烷环上的取代基对构象翻转速度影响不大，但能影响各椅式构象在平衡点的分配比。例如，甲基取代的环己烷，在平衡体系中存在着两种可能的构象，甲基处于平伏键（e 键）上的构象占 95%，甲基处于直立键（a 键）上的构象只有 5%。



一般说来，直立键所引起的非键斥力大于平伏键，基团越大，这种斥力也越大。像叔丁基环己烷这样的分子，叔丁基几乎全部以平伏键的形式与环相连。

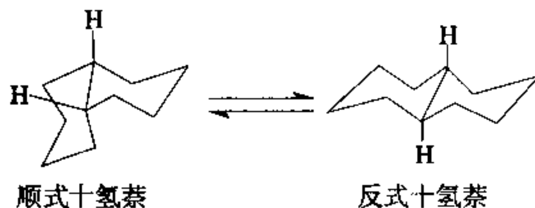
对二取代环己烷或多取代的环己烷进行构象分析时，还应考虑它们的顺、反构型问题。就能量而言，两个取代基不管相对位置是 1,2-，1,3-或 1,4-位，全平伏式总是能量最低的。相应于这种稳定构象的二取代的构型应分别是反-1,2-，顺-1,3-，反-1,4-异构体。





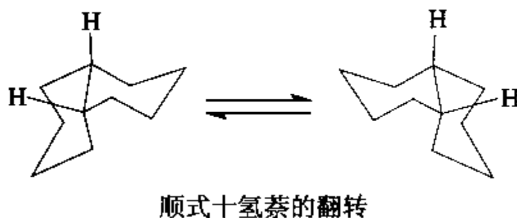
2. 其他环己烷衍生物的构象

对顺式和反式十氢萘的平衡可由在邻近碳上氢的相对位置来分析，顺式十氢萘的两个氢相对位置较近，反式十氢萘的两个氢相对位置较远，顺式应有较大的非键张力，相对不稳定。



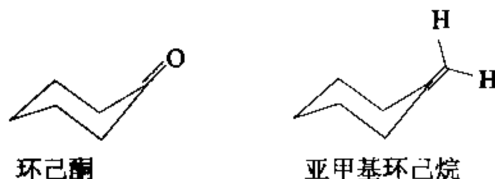
顺式十氢萘　　反式十氢萘

顺式十氢萘和反式十氢萘之间有很大差异，反式十氢萘由于环稠合的刚性而不能发生环翻转作用，而顺式十氢萘的构象是可以翻转交换的，其交换速度比环己烷慢一些。



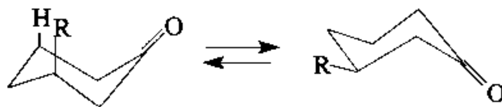
顺式十氢萘的翻转

当环中引入一个 sp^2 杂化碳原子后，环的一般形状并没有明显的变化，而仍保持椅式构象：

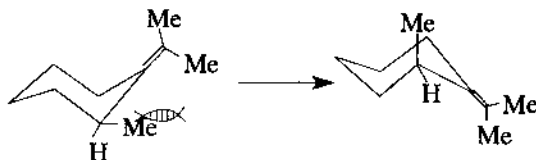


环己酮　　亚甲基环己烷

但在环己烷与环己酮之间存在着某些差别，三角形的碳原子已导致一个直立键的消失，因此，处于酮基 3-位上的直立取代基就不像在环己烷中那样与两个直立氢原子相互发生作用，而是只与一个直立氢原子发生相互作用。因而，对取代基来说，其平伏优势由于酮基的存在而减弱。

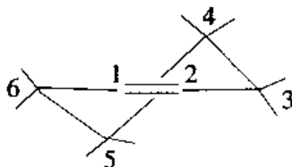


环外的碳—碳双键阻碍邻近碳原子上平伏的取代基，这种烯丙基张力乃产生于双键与平伏取代基之间重叠的立体排斥作用。此张力可大到足以使构象平衡向直立的构象转移：



将双键引入环己烷的环中后（如环己烯），改变了环的几何形状，其最稳定的构象为半椅式构象。但键长和键角无明显改变。

在环己烯 C_3 或 C_4 上甲基取代的情况与环己烷中的相比，它比环己烷中少一个与 1,3-直立式 H 的相互作用。因此，在环己烯中一个甲基平伏式定向的优势比在环己烷中要小一些。如：顺-4-叔丁基环已烷羧酸乙酯和反-4-叔丁基环已烷羧酸乙酯，反式的比顺式的稳定。



环己烯的半椅式构象

三、构象分析

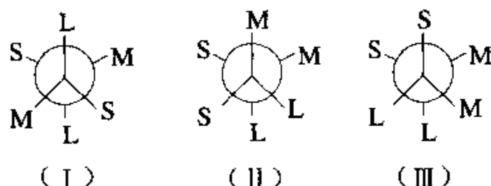
1. 链状化合物

在确定构象对性质的影响时，常常比较非对映体的性质。特别是链状化合物，非对映体间常有明显不同的化学性质。首先是稳定性，稳定性仅仅涉及到基态中的差别；反应性的不同不仅依赖基态能量的差别，而且更依赖于过渡状态能量的不同。基态影响常比过渡状态的影响小得多。所以在讨论非对映体的反应时，常集中研究过渡状态的影响。

（1）稳定性。

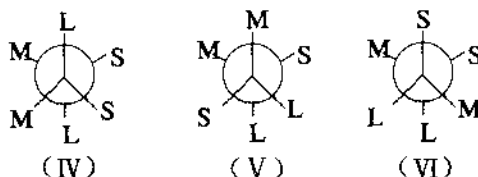
以具有两个相同手性碳原子的旋光异构体为例。因对映体的物理及化学性质相同，构象因素也类同，故只以对映体中的一个和内消旋体为例。

内消旋体有三种交叉构象：



（Ⅰ）比（Ⅱ）和（Ⅲ）都稳定。

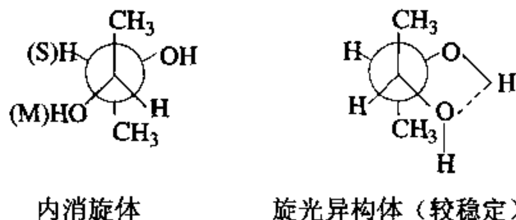
对映体之一的交叉构象为：



一般以（Ⅳ）最稳定。

内消旋（Ⅰ）和旋光性的（Ⅳ），这两种稳定构象的不同在于（Ⅰ）中有两个S-M邻位交叉的相互作用，而旋光性的（Ⅳ）中则有M-M和S-S邻位交叉的相互作用。立体相互作用一般是（M-M）+（S-S）>2（M-S）。故内消旋体一般比相应的旋光异构体稳定（只限于立体因素的影响）。内消旋（Ⅰ）相当于赤型，旋光的（Ⅳ）相当于苏型，即赤型往往比苏型稳定。同理，含有两个不同的手性碳原子时，一般也是赤型较苏型稳定。

若分子中基团间还存在着其他特殊作用时（如氢键），情况则例外，旋光异构体较内消旋稳定。如：



内消旋体　　　　旋光异构体（较稳定）

（2）反应性。

构象对反应性的影响至少要考虑到参与反应的基团构象的必要条件和不参与反应的基团构象的必要条件。

构象	热焓	
顺-1,2-e、a	11.3 kJ/mol	差值 8.0 kJ/mol
反-1,2-e、e	3.8 kJ/mol	
顺-1,3-e、e	0.0 kJ/mol	差值-7.5 kJ/mol
反-1,3-e、a	7.5 kJ/mol	
顺-1,4-e、a	7.5 kJ/mol	差值 7.5 kJ/mol
反-1,4-e、e	0 kJ/mol	

由此可知，1,2-二取代环己烷反式较顺式稳定；

1,3-二取代环己烷顺式较反式稳定；

1,4-二取代环己烷反式较顺式稳定。

（2）反应性。

以酯化和水解为例，在环己烷体系中，因为 a 键的羟基比 e 键羟基受到更大的空间阻碍（1,3-相互作用），故 a—OH 较 e—OH 难酯化。同理其酯也难水解。

$(CH_3)_3C$–环己烷–R（反-） 和 $(CH_3)_3C$–环己烷–R（顺-） 的水解

R=$-OCOC_6H_4-NO_2-P$　　K_{trans}/K_{cis}=2.5

R=$-COOC_2H_5$　　K_{trans}/K_{cis}=22

用 t-Bu 取代物是为了避免环发生翻转而影响反应性的测定。

酯的水解反应，不仅包括过渡状态，还包括 —C(OH)(OH)—OR 型中间体的形成。其中原来酯分子中羰基碳由 $sp^2 \rightarrow sp^3$，使得体积增大。当取代环己基作为酯分子中酸的部分时，比作为醇的部分对反应速度影响更大。因拥挤的位置在前者中比后者更靠近环之故。

同理，羟基酯化时，也是 e—OH 大于 a—OH 的酯化速度。但也有某些反应，它的基态立体必要条件大于过渡态。这样，基态中 a-取代基的拥挤就更甚，其反应速度更快。这种情况称为立体促进。如顺-和反-4-叔丁基环己基对甲苯磺酸酯的溶剂解。

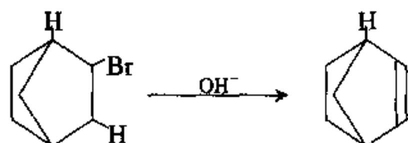
$(CH_3)_3C$–环己烷–OTs（反-）→ $(CH_3)_3C$–环己基⊕ ← $(CH_3)_3C$–环己烷–OTs（顺-）

↓

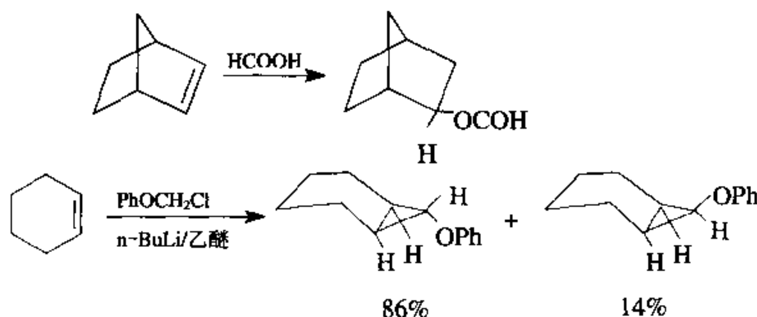
溶剂解产物

在2-碘丁烷中，首先是I和H处于反向位置，其次是二个比H大的CH_3处于A和D（或B和C）位，这时空间拥挤程度最小，它比两个CH_3处于A和C（或B和D）位要有利得多。因此，反式产物多。

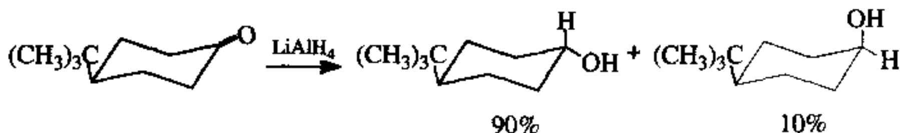
2-溴原菠烷的消去反应选择性非常强，消去反应的结果只生成一种产物原菠-2-烯（即原冰片烯）：



在烯烃的加成反应中，甲酸对原菠烯的加成反应是完全立体选择性的，只生成一种产物。而苯氧基卡宾对环己烯的加成反应立体选择性较差。

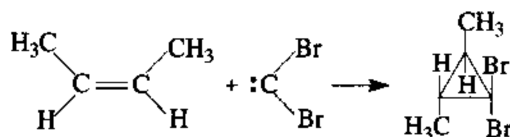


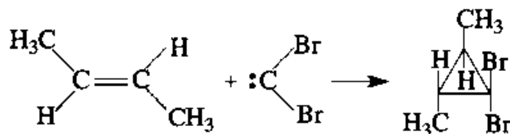
羰基的亲核加成反应，有的表现出高度的立体选择性。例如，用氢化铝锂还原4-叔丁基环己酮的反应是典型的高度立体选择性反应。因为试剂的体积小，3,5-位上的直立氢对试剂不起阻碍作用，试剂从a-键方向进攻羰基生成的醇其OH以e-键与环相连，产物相对稳定，如果试剂从e-键方向进攻羰基则生成的醇其OH以a-键与环相连，该产物相对不稳定，所以，加成反应的结果呈现出高度的立体选择：



二、立体专一性反应

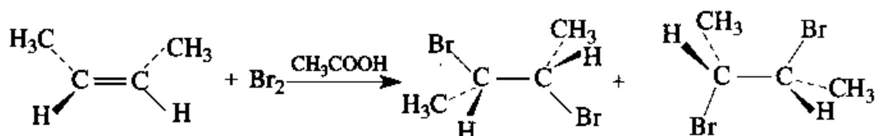
例如单线态二溴卡宾（:CBr_2）与2-丁烯的加成反应，由顺-2-丁烯与二溴卡宾得到顺式的环丙烷衍生物；而反-2-丁烯在同一条件下与二溴卡宾作用，得到反式环丙烷衍生物。



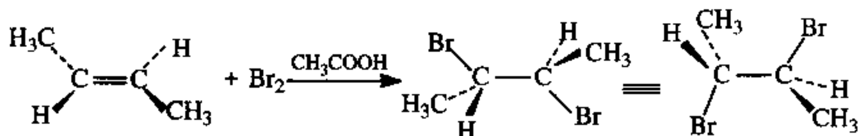


由此看来，在立体专一性反应过程中，对每一个反应都只得到一定的某种立体异构体，而不混杂有另一种立体异构体的产物。

烯类双键的反应中，立体专一性反应的实例比较多。例如从（Z）-2-丁烯与溴加成差不多只得到苏式外消旋体；从（E）-2-丁烯与溴加成差不多只得到赤式内消旋体。它们都是立体专一性反应：

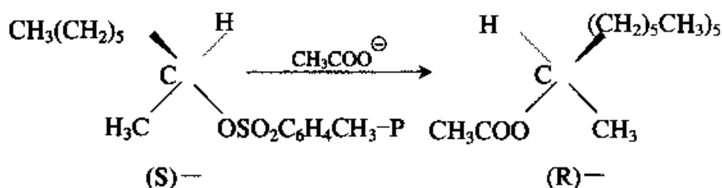


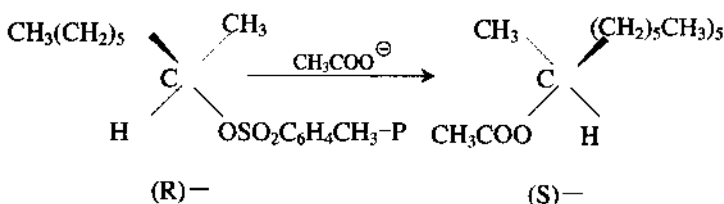
苏式外消旋体>99%



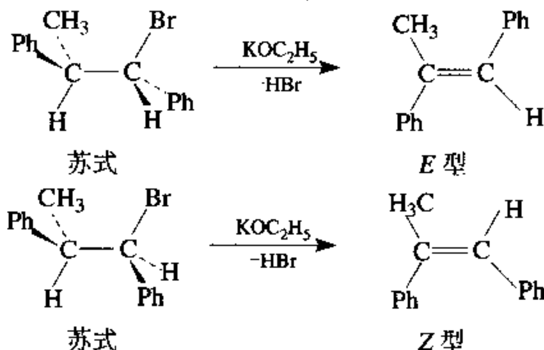
苏式内消旋体>99%

在亲核取代反应中，典型的立体专一性反应是瓦尔登（Walden）转化的亲核取代反应。例如对映异构体（S）-（+）-和（R）-（-）-对甲苯磺酸-2-辛酯，用乙酸根离子进攻时，手性碳原子的构型发生 Walden 转化而得到对映体的乙酸酯：





下面的例子是立体专一性的消去反应，在反应中卤代烷是通过反式消去进行的，其过渡态要求被消去的质子和溴离子处于反式共平面的位置，这样非对映异构的苏式和赤式-1,2-二苯基-1-溴丙烷发生碱催化 β-消去反应时，即生成立体异构的产物。



立体专一性反应还有另一个含义，即立体选择率为 100%的立体选择性反应。一般情况下，这种反应多属酶催化反应。

第五节　不对称合成

通过底物分子的非手性部分与试剂作用后转变成手性部分，得到不等量的立体异构体的反应，称为不对称合成或手性合成。

不对称合成的方法有多种，如使用手性底物、手性试剂、手性催化剂或手性试剂等，原则上是在手性环境中进行。有时把通过化学因素，如选用不对称的反应物或试剂，选用含不对称因素的催化剂来进行的不对称合成，叫“相对的不对称合成”；而借助物理因素，如用圆偏振光照射反应体系进行的不对称合成称“绝对不对称合成”。

如果在不对称合成中，生成的两个立体异构体为对映体，那么不对称合成的效率可以从反应产物和纯净立体异构的旋光性的测定和计算求得，并被表示为“光学纯度百分率”（简称为%O.P）。

$$光学纯度百分率(\%O.P)=\frac{[\alpha]_{观察}}{[\alpha]_{最大}}\times 100\%$$

一般情况下，常假定旋光性与产物的组成成直线的正比关系，所以“%O.P”即等于“对映体过量百分率”(简称为%e.e)。

$$对映体过量百分率(\%e.e)=\frac{[R]-[S]}{[R]+[S]}\times 100\%=\%R-\%S$$

其中假定[R]为主要对映体的含量，[S]为次要对映体的含量。

当产物的两个立体异构体为非对映立体异构体时，则上面这种关系被称为“立体选向百分率”或“不对称合成百分率”，简称为选向率。立体选向百分率可表示为：

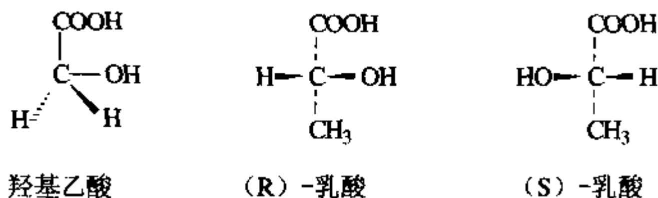
$$立体选向百分率=\frac{[A]-[B]}{[A]+[B]}\times 100\%=\%A-\%B$$

其中假定[A]为主要的非对映异构体产物的量。

合成反应的对称—不对称属性可根据选向率进行分类，对称合成其选向率等于0%；不对称合成的选向率大于0%，选向率高，说明不对称合成所得预期的异构体产物比例大。

一、“准对映性”“准非对映性”原子、基团和面

先以羟基乙酸（$HOCH_2$—COOH）为例，

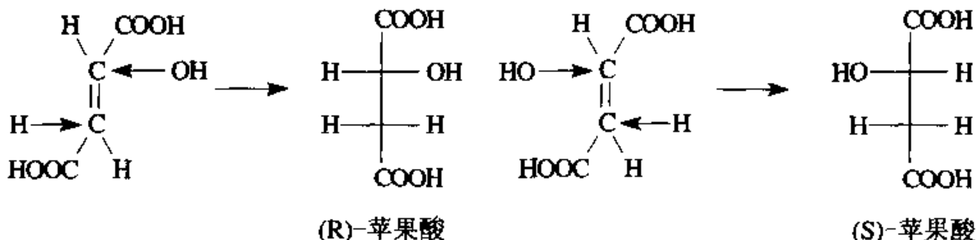


羟基乙酸　　(R)-乳酸　　(S)-乳酸

通过该分子中的—OH与—COOH有一对称面，两个α-H原子在对称面的两边，这两个H称为不等价的，因任何一个被其他的原子或基团置换后，该分子就成为手性分子。如两个H分别被—CH_3置换后，则得到（R）-乳酸与（S）-乳酸（对映体）。

羟基乙酸中这两个氢原子叫做“准对映性”氢原子。

反丁烯二酸中存在一平面，加成反应发生在这个平面的两侧，如加水即得到苹果酸，羟基从两边进攻分别得到R型与S型（对映体）的苹果酸。

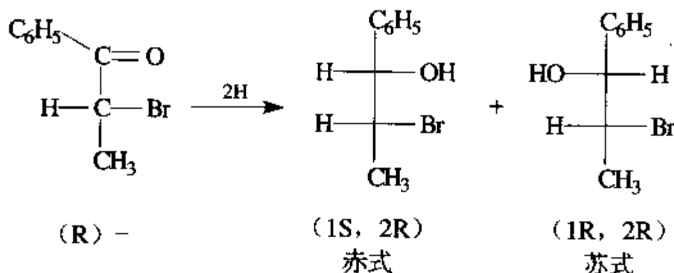


(R)-苹果酸　　(S)-苹果酸

反丁烯二酸分子中这个平面就叫做“准对映性面”。

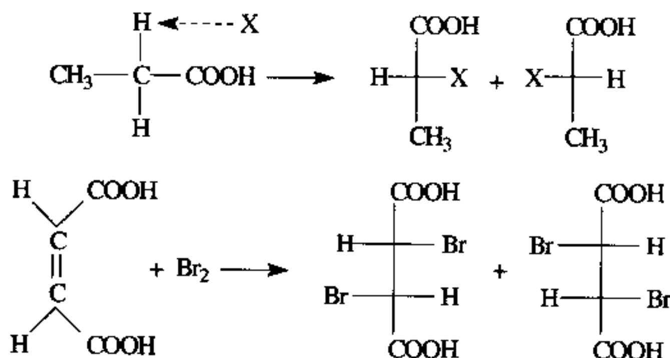
苯乙酮分子中也有这样一个“准对映性面”，其还原产物是外消旋的（±）α-苯乙醇。

我们再考虑某些手性化合物，在手性中心以外的官能团上发生反应导致生成非对映体的产物，这些官能团就叫做“准非对映性”原子或基团。该官能团就可能有一个“准非对映性”面。例如α-溴代苯丙酮是一个手性化合物，当其羰基氢化后，可以得到赤式与苏式两个互为非对映体的2-溴-1-苯基-1-丙醇。



α-溴代苯丙酮分子中的羰基称为“准非对映性”羰基，它有一个“准非对映性”面。

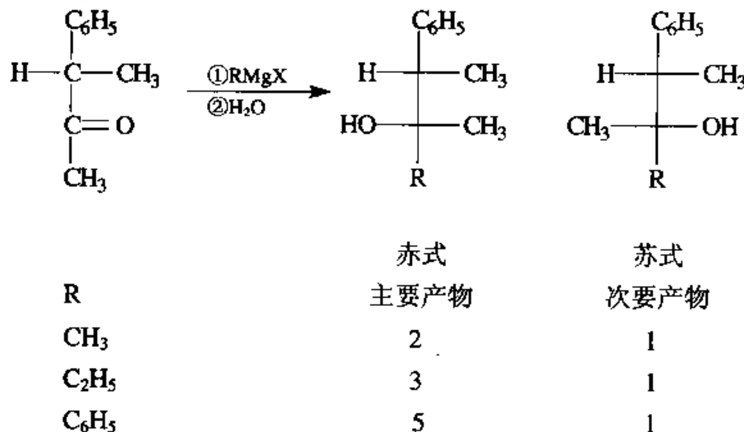
当“准对映性”和“准非对映性”的原子或官能团发生化学反应时，就会重新形成一个新的手性中心，这些原子或官能团又叫做“准手征性”或“前手性”原子或原子团。如乙醇、丙酸中的亚甲基与顺丁烯二酸的双键都是“准手征性”的，乙醇、丙酸中 CH_2 的任一氢原子被置换后就可以形成一个手性中心。顺丁烯二酸除氢化外，其他加成反应都导致手性产物的生成。



不对称合成所采用的反应物可以是手性或非手性化合物，如果起始反应物是非手性化合物，那么可根据所进行反应的特点，在反应物分子中引入一个手性中心，使之成为手性反应物进行反应；或选用手性试剂进行反应；也可以选用含手性因素的催化剂来进行反应。

二、以手性分子为原料的不对称合成

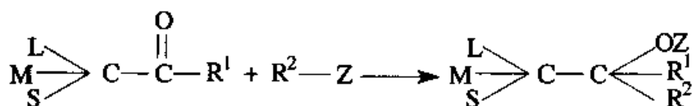
D.J.Cram 等人系统地研究了 α-碳原子为手性的醛酮的羰基的不对称加成反应。用非手性的 Grignard 试剂与手性酮进行加成反应，则得到不等量的非对映体。例如：



R	赤式 主要产物	苏式 次要产物
CH_3	2	1
C_2H_5	3	1
C_6H_5	5	1

引入的 R 越大，立体选择性越高。

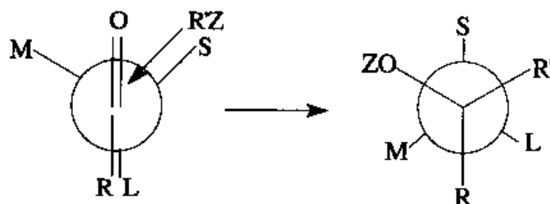
Cram 规律。Cram 等人研究了手性碳原子直接连在羰基上的酮和 Grignard 试剂以及其他有机金属化合物的加成反应，



（L，M，S 分别代表大、中、小三个基团；Z 代表试剂的含金属部分）

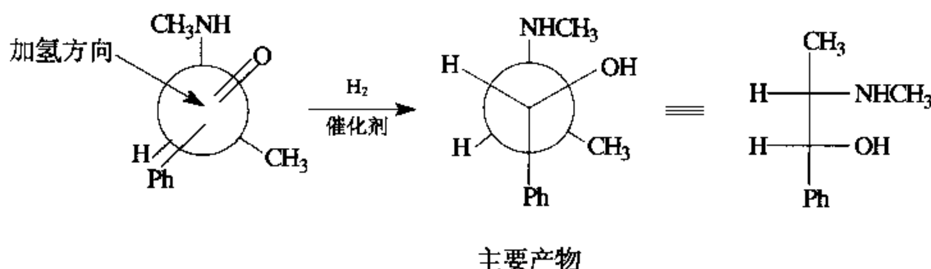
并提出如下规律。

Cram 规则一：如果酮的 α-碳原子上连有三个大小不同的基团时，其优势构象为羰基双键处在两个较小基团之间的构象，试剂优先从空间障碍较小的一面（即 S 这一边）进攻羰基。



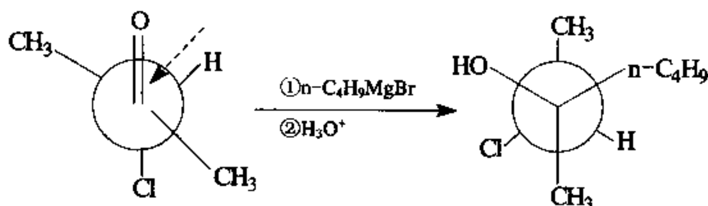
Cram 规则二：当酮的手性碳原子上连有羟基或氨基等可以和羰基氧原子形成氢键的基团，则可以和羰基氧原子形成氢键。

例如：α-甲胺基苯丙酮中由于羰基氧原子与氨基生成氢键，其优势构象如下图所示，催化加氢主要从羰基的空间阻碍较小的一边加成，使得 DL-麻黄碱成为反应的主要产物。



主要产物

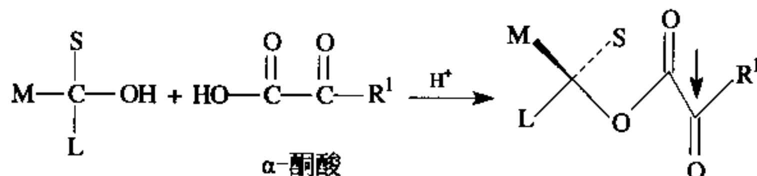
当酮的手性碳原子上连有卤原子时，羰基加成则遵守 Cornforth 规则。由于相邻偶极之间的相互作用，这种酮的优势构象是卤原子与羰基在同一平面上，且两者处于对位交叉。在反应时，试剂也是从空间障碍较小的一边进攻羰基。例如：

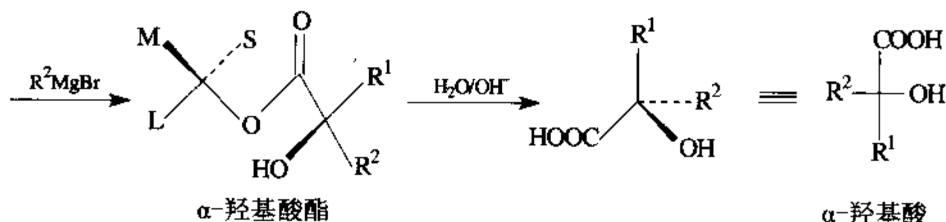


更多的反应例子，详见第七章。

三、在非手性分子中引入手性中心的不对称合成

α-酮酸与 Grignard 试剂进行烷基化，最终得到外消旋化的醇酸，要想得到旋光性的 α-羟基酸，必须在 α-酮酸中引入一个手性中心。一种常用的方法是用旋光性醇类（如薄荷醇）酯化 α-酮酸，然后用无旋光性的 Grignard 试剂进行烃基化，就可以得到两种非对映异构 α-的羟基酸酯，碱性水解后，得到一个旋光性的 α-羟基酸。



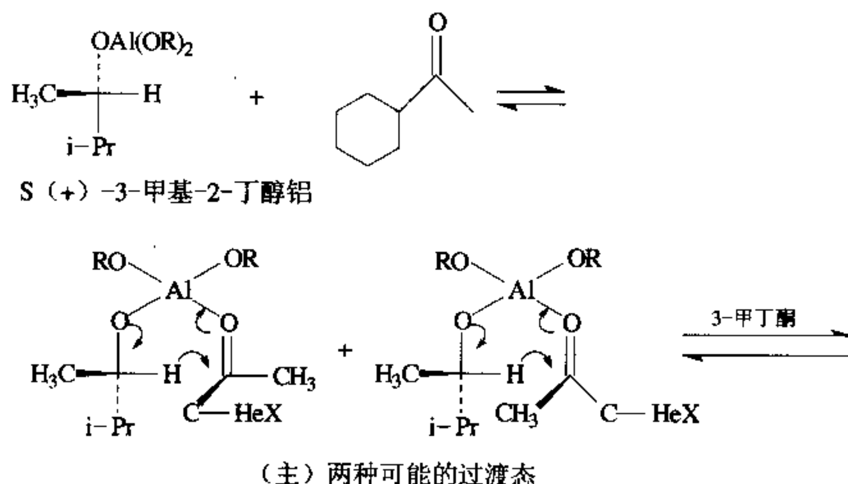


α-羟基酸酯　　α-羟基酸

Prelog 等人对旋光性 α-酮酸酯研究后，认为 α-酮酸酯的两个羰基是在一个平面上，且处于邻位交叉的构象，醇残基 O—C 键也与羰基处于同一平面上。围绕 O—C 键的三个基团以 L 处在这一平面上为有利构象，试剂从空间阻碍较小的一边（纸面之下）加成，这样优先形成构型如图所示的 α-羟基酸酯，后者经水解后，产生旋光性 α-羟基酸。

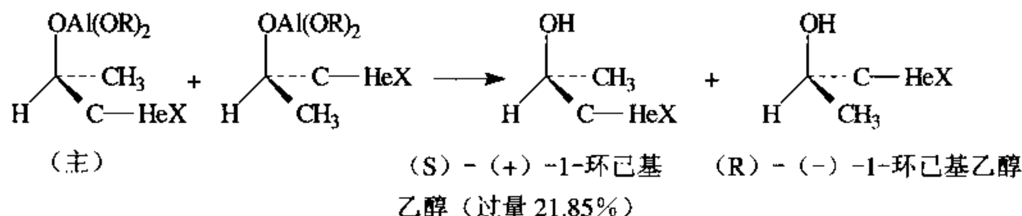
四、以手性分子为试剂的不对称合成

异丙醇铝参与的 Meerwein-Porndorf 还原反应，可使对称的酮羰基通过手性的异丙醇铝试剂还原为光学活性醇，这一试剂含有能与被还原的羰基的氧原子发生配位作用的铝原子。在反应过程中，先形成一个环状过渡状态，然后进行氢（潜在 H^-）向羰基碳原子转移作用。这里，因为试剂是手性的，所以反应物分子上与官能团相连接的基团与试剂手性中心上的基团倾向于按基团间相互斥力最小的构型排布，从而形成反应最稳定的过渡态，并由此决定反应的主要产物的构型。例如：



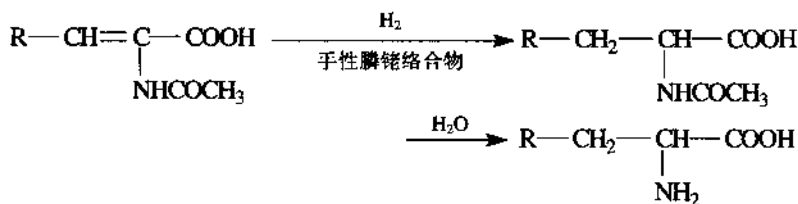
S（+）-3-甲基-2-丁醇铝

（主）两种可能的过渡态



五、手性催化剂参与的不对称合成

近年来，手性的均相催化剂发展很快，它的立体选择性高。例如在合成氨基酸时，利用手性膦铑配合物作氢化催化剂，可得到很高的旋光产率。



参考文献

[1] 高鸿宾，任贵忠等. 实用有机化学词典. 高等教育出版社，1997

[2] 高等有机化学导论编写组. 高等有机化学（第二版）. 华中师范大学出版社，1997

[3] 王积涛，胡青眉等. 有机化学. 南开大学出版社，2002

[4] 叶秀林. 立体化学. 北京大学出版社，2001

第三章　取代基效应

在有机化学中，取代基对一个化合物分子的影响是多方面的，归纳起来，可以分为两个方面：（1）电子效应，包括诱导效应、场效应及共轭效应。电子效应是通过影响分子中电子云的分布而起作用的。（2）空间效应，也称为位阻效应，是由于取代基的大小或形态引起分子中特殊的张力或阻力的一种效应。在研究化合物性质及反应性能的大小时，时常比较原子团间的相互影响，这些影响可由诱导效应及共轭效应等原因引起。有机化学中有很多问题用诱导效应及共轭效应来解释。

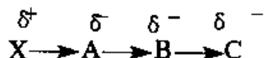
第一节　诱导效应

诱导效应（Inductive effect）又分为静态诱导效应和动态诱导效应，从广义的诱导效应讲还包括场效应。

一、静态诱导效应（Is）

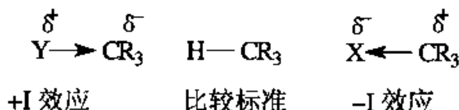
通常电负性较高的原子或原子团 X 常能使 X—A 键中的电子云较多地集中在它附近，使相邻原子 A 呈现部分正电荷，若 A 又和另外原子 B 等相连接，$\overset{\delta^-}{X}\leftarrow\overset{\delta^+}{A}\leftarrow\overset{\delta^+}{B}\leftarrow\overset{\delta^+}{C}$，则 A—B、B—C 等键也受到它的影响，使这些键上的电子云或多或少地向 X 原子或原子团转移，使 B、C 等原子带有部分正电荷。

若 X 的电负性小于 A，则会使 A、B、C 呈现较多的负电荷。



这种由于键连原子或原子团（取代基）电负性的不同而引起的分子中电子云沿着键链依取代基对氢的比较电负性所决定的方向而转移的效应称为诱导效应。这种效应如果存在于未发生反应的分子中就称为静态诱导效应（Static inductive effect），用 Is 表示。

诱导效应的方向，是以氢原子为标准。



+I 效应　　比较标准　　–I 效应

若 C—H 键中的氢原子被一个电负性比氢强的原子或原子团 X 取代后，则 X 称为吸电子基，由它引起的诱导效应称为吸电子诱导效应，一般用–I 表示。若 C—H 键中的氢原子被一个电负性比氢弱的取代基 Y 取代后，则 Y 称为供电子基，由它引起的诱导效应称为供电子诱导效应，一般用+I 表示。δ^+，δ^-表示该原子带微量正电荷或带微量负电荷，→表示共用电子对的移动方向。

诱导效应的传递是以静态诱导的方式沿单键（或重键）而传递的，这种传递方式只涉及到电子云密度分布的改变，并不造成共享电子对单独属于某一个原子核，因此诱导效应所引起的主要为键的极性的改变。诱导效应随着传递的距离增加而迅速减弱，经过三个原子后其诱导效应已很弱，相隔五个原子以上则观察不到诱导效应的影响。例如：从诱导效应对下列取代丁酸的酸性影响，可以看出诱导效应的传递随着距离的增加而减弱。

	$K\times10^4$
α-氯代丁酸	14.0
β-氯代丁酸	0.89
γ-氯代丁酸	0.26
丁酸	0.155

二、动态诱导效应和场效应

1. 动态诱导效应（Id）

当某一个外来的极性核心接近分子时，能改变分子的共价键电子云分布的正常状态。这种由于外来因素而引起的暂时电子云分布状态的改变，称为动态诱导效应（Dynamic inductive effect），用 Id 表示。这种诱导效应是一种极化现象，其存在决定于分子体系的内在可改变因素和外界极性电场的影响。



正常状态（静态）　　对于试剂的动态表现

发生动态诱导效应时，电子向有利于反应进行的方向转移，即动态诱导效应的极性效果有致活作用，可以引起化学变化。在大多数情况下，静态诱导效应和动态诱导效应的作用是一致的，有助于向某一反应方向进行。有些特例中静态诱导效应和动态诱导效应方向相反，在这种情况下，起决定性作用的是动态诱导效应。例如：

第二节 共轭效应

从本质上讲，共轭效应(Conjugation effect)是轨道离域或电子离域所产生的一种效应。

一、共轭体系的分类

共轭效应必定存在于一定的共轭体系中，常见的共轭体系有如下几类。

第一类：π—π 共轭体系。不饱和键（双键或叁键）与单键彼此相间所组成的体系。如：$CH_2=CH—CH=CH_2$，$CH_2=CH—C\equiv CH$，$CH_2=CH—CH=O$ 等。

第二类：p—π 共轭体系。重建与具有空的或占有电子的 p 轨道的原子如氧、氮、卤素等相连所组成的体系。如：氯乙烯、氯苯（多电子 p—π 共轭）、烯丙基正离子（缺电子 p—π 共轭）、羧基、酯基、酰胺、酰卤等。

第三类：σ—π 共轭体系（超共轭）。如：$CH_3CH=CH_2$、$C_6H_5—CH_3$ 中甲基上 C—Hσ 键与 π 键的共轭。

第四类：σ—p 共轭体系（超共轭）。

如：$(CH_3)_3\overset{+}{C}$　　$(CH_3)_3\dot{C}$

二、静态共轭效应

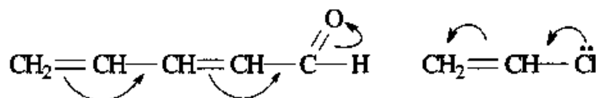
静态共轭效应是分子所固有的一种永久的效应，是存在于分子内的。

1. 存在

共轭效应只存在于共轭体系中，不像诱导效应那样存在于各种共价键中。

2. 传导方式

诱导效应是由于键的极性沿 σ 链而传导，共轭效应则是 π 电子沿共轭键而传递，结果是共轭键的 π 电子云密度或多或少的平均化（键长平均化）。常用弧形箭头表示电子云密度移动的趋向，表示方法为：弧形箭号起于重键，止于单键或原子，或起于具有自由 p 电子对的原子，止于单键。如：



3. 传导的距离

共轭效应的传导不像诱导效应削弱得那么快，只要共轭体系没有中断，共轭效应可以一直沿着共轭链传递而没有明显削弱的情况。

4. 共轭效应的比较

共轭效应按电子的转移方向可分为给（或供）电子共轭效应和吸电子共轭效应两种。在共轭体系中，原子或原子团给出 π 电子则称其具有给（或供）电子共轭效应，又称+C 效应；吸引 π 电子，则称其具有吸电子共轭效应，又称–C 效应。共轭效应的强度和电子转移的方向可以由周期表来判断。

（1）+C 效应。

对带有未共享电子对的 p—π 共轭体系来说，p 电子朝着 π 键方向转移。

对同周期元素来说，p 轨道能量大小相接近，随着元素电负性变大，原子核对其未共用电子对的吸引力增强，使电子对不易参加共轭，故随着原子序数的增加，+C 减小。如：$—\ddot{N}R_2 > —\ddot{O}R > —\ddot{F}$ 。

同一元素带负电荷的比不带负电荷的具有较大的+C 效应。如：$—O^- > —OR$。

对同族元素来说，随着原子序数的增加原子半径增大，使它们与碳原子的 π 轨道的重叠变得困难，形成 p—π 共轭的能力减弱。因此随原子序数的增大+C 减小。如：$—\ddot{F} > —\ddot{Cl} > —\ddot{Br} > —\ddot{I}$ ，$—\ddot{O}R > —\ddot{S}R > —\ddot{Se}R > —\ddot{Te}R$ 。

（2）–C 效应。

在 π—π 共轭体系中，同周期原子序数愈大，电负性愈大，–C 效应愈强。$C=O > C=NH > C=CH_2$

对于同族元素，随原子序数增加，半径变大，与碳原子半径差别越来越大，使 π 键与 π 键的重叠程序变小，故–C 效应变弱。如：$C=O > C=S$

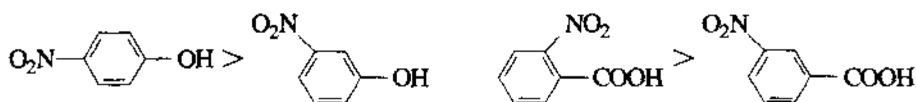
三、动态共轭效应

动态共轭效应是共轭体系在发生化学反应时，由于进攻试剂的影响或其他外界条件的影响，而使 π 型电子云密度在反应瞬间发生变形重新分配。动态共轭效应是在反应进行时才会产生的一种暂时效应，但一般都对反应起促进作用。

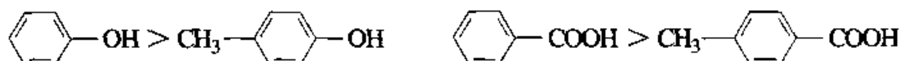
例：1,3-丁二烯与氢溴酸加成，当亲电试剂 H^+进攻时，在丁二烯原来静态共轭效应的基础上产生了动态共轭效应，引起了 π 电子云向 H^+进攻的方向转移，使丁二烯分子形成有利于加成反应的极化状态，进而生成极性离子，最后与 Br^-作用完成反应。在这个过程中，动态共轭效应起了促进作用。



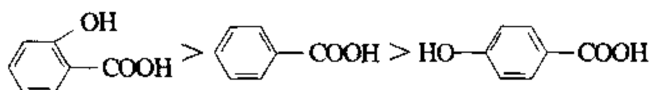
具有吸电子共轭效应基团的苯酚，在邻、对位比在间位的酸性强。如：



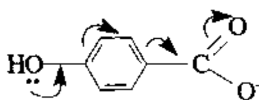
对于酸类化合物，连有供电子基使酸性减弱。如：



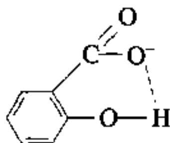
例如，下列化合物酸性强弱顺序：



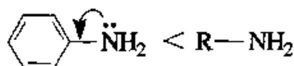
可解释为：对羟基苯甲酸的酸性最弱，—OH 有–I 效应，氧原子上的弧对电子与苯环大 π 键形成 *p*—π 共轭+C，这两种电子效应的方向相反，+C>–I。羟基的供电子效应，使羧基氧原子上的负电荷不易分散，即负离子更不稳定，故对羟基苯甲酸的酸性比苯甲酸弱。



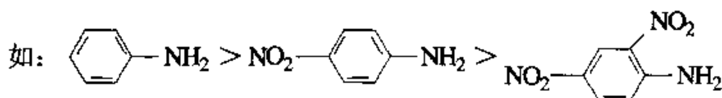
邻羟基苯甲酸的酸性最强，除了存在–I、+C 外，主要是由于邻位取代物分子内氢键使羧酸根负离子更稳定。

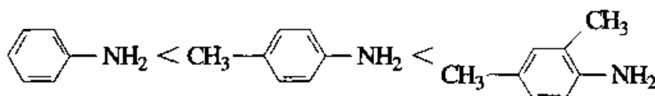


由于 *p*—π 共轭效应，使芳香胺(苯胺)的碱性比脂肪胺弱。



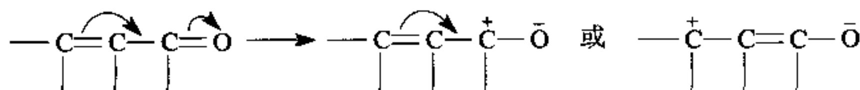
对于碱类化合物，连有吸电子基团，使碱性减弱，连有吸电子基团越多，碱性越弱；连有供电子基团，使碱性增强，连的供电子基越多，碱性越强。

如：

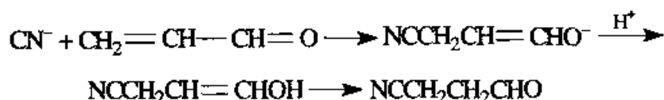


2. 对反应方向及反应产物的影响

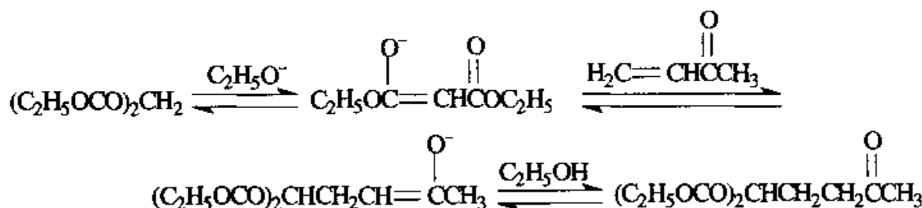
在α, β-不饱和羰基化合物的分子中，C=O与C=C形成了共轭体系，对反应方向与反应产物带来很大影响，使α, β-不饱和醛、酮具有一些特殊的性质。



如丙醛与HCN加成发生在羰基上，而丙烯醛与HCN加成，由于共轭作用的存在，主要产物为1,4-加成。



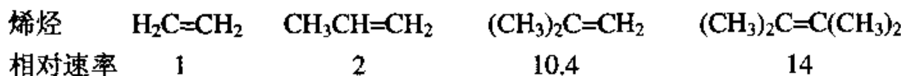
麦克尔加成反应是由一个亲电的共轭体系和一个亲核的碳负离子进行的共轭加成。如丙二酸二乙酯与甲基乙烯酮在乙醇钠的作用下进行麦克尔加成反应。



3. 对反应速度的影响

共轭效应对化合物的反应速度影响很大。

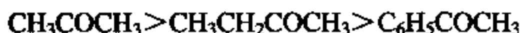
在烯烃化合物的亲电加成反应中，溴与一些典型的烯烃加成的相对反应速率为：



烯烃	$H_2C=CH_2$	$CH_3CH=CH_2$	$(CH_3)_2C=CH_2$	$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$
相对速率	1	2	10.4	14

烷基有给电子的诱导效应和超共轭效应，使双键电子云密度增大，烷基越多，反应速度越快。

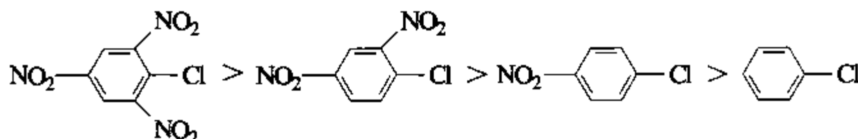
对羰基的亲核加成，下列酮与$NaHSO_3$加成，反应速度为：



$$CH_3COCH_3 > CH_3CH_2COCH_3 > C_6H_5COCH_3$$

其中苯乙酮反应速度最小，主要是加成后破坏了苯环与羰基共轭的稳定体系。

又如硝基氯代苯在碱解反应中的活性：



这是由于硝基处于氯的邻、对位时，硝基有很强的-C效应传递到C—Cl键上，使C—Cl极性增强，硝基个数越多，吸电子能力越强，C—Cl越易断裂。

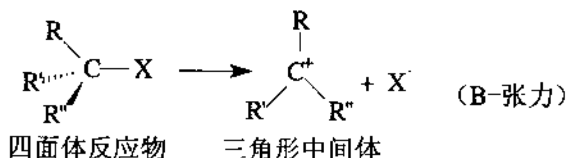
第三节　空间效应

空间效应(Spacific effect)又称立体效应，是取代基引起的一种张力或阻力的效应，空间效应的大小与相互作用的基团的大小和形状是紧密相关的。

根据不同的分子及不同的环境，取代基所引起的空间张力有B-张力、F-张力、I-张力等。

B-张力：当反应物转变到过渡态或活性中间体时，如空间拥挤程度降低，则反应速度加快，如空间拥挤程度增加，则反应速度降低。

在 S_N1 反应中，叔丁基碳正离子比甲基碳正离子要容易形成，除电子效应外，空间效应在这里起了很大作用。



四面体(sp^3杂化)烷基卤代物的中心碳原子上的烷基愈大，B-张力愈大，离解成平面(sp^2杂化)的碳正离子松驰的张力愈大，所以其反应活性也愈大。

F-张力：由于基团在空间的直接排斥作用所产生的张力。这种空间张力是一种空间阻碍作用。在 S_N2 反应中，反应物中心碳原子上的取代基，对亲核试剂进攻中心碳原子起着阻碍作用，反应物中心碳原子上所连的烷基体积愈大，F-张力愈大，反应速度愈慢。

I-张力：在小环化合物中，由于键的扭曲所产生的分子内部固有的张力。这种张力与环的键角密切相关，所以也叫角张力。

在环丙烷中，三个碳原子在同一平面上成一正三角形，两键间的角度是60°，同一碳原子的两个键必须由正常的四面体型键角（109°28′）向内屈挠24°44′，因此环丙烷的张力较大，分子内能高，很不稳定。

参考文献

[1] 俞凌翀. 基础理论有机化学（第二版，上册）. 高等教育出版社，1992

[2] D.S.Friedman,et al., Tetrahedron. 1985，41（3），499～506

[3] 高等有机化学导论编导组. 高等有机化学导论（第二版）. 华中师范大学出版社，1993

[4] 韩士田，李冀辉，刘彦钦等. 有机化学选论. 河北科学技术出版社，2001

第四章　有机反应活性中间体

多数有机化学反应从反应物到生成物是经过多步反应实现的，在反应过程中有中间体生成，这些中间体很活泼，存在的时间很短，形成后立即参与下面的反应，所以被称为有机反应活性中间体。这些活性中间体是真实存在的，而有机反应中的过渡状态则仅仅是理论化学家的一种设想，事实上不少活性中间体都已被鉴定或分离出来。常见的有机反应活性中间体有：碳正离子、碳负离子、自由基 、碳烯、氮烯、苯炔等。

第一节　碳正离子

带有正电荷的三价碳原子称为碳正离子。碳正离子是有机化合物的离子反应历程中经常遇到的活性中间体。

严格地讲，碳正离子应分为两类。一类为经典碳正离子，其中带正电荷的碳原子的价电子层有六个电子，形成三个共价键，这就是通常所指的碳正离子。如 CH_3^+，$CH_2=CHCH_2^+$等。另一类为非经典碳正离子，带正电荷的碳原子外面有八个电子，其中一对电子为三中心键，如 CH_5^+ $\left[H_3C\text{---}\langle^{H}_{H} \right]^+$（注：虚线交叉点上并无碳原子存在，只代表一对电子的离域情况）。

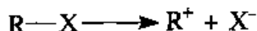
下面所讨论的一般都是经典碳正离子。碳正离子在溶液中可以游离形式存在，也可以离子对形式存在。在亲核取代、亲电取代、亲电加成、消去反应以及分子重排等反应中都涉及到碳正离子。

一、碳正离子的形成

稳定或不稳定的碳正离子一般可以通过下面三条途经生成。

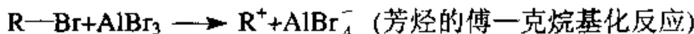
1. 反应物直接离解

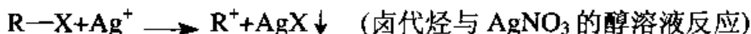
和碳原子直接相连的原子或原子团带着一对成键电子离解出去。



一般叔碳正离子或其他较稳定的碳正离子（苯甲型、烯丙型、二苯甲基碳正离子、三苯甲基碳正离子），较容易通过直接离解形成，而且介质的极性愈大，离解时所需能量愈小。例：氯代叔丁烷在气相中离解成碳正离子，离解所需能量为 628.5 kJ/mol，而在水溶液中形成碳正离子，离解所需能量仅需 83.74 kJ/mol。

离去基团愈容易离去，也愈有利于碳正离子的形成。有时当离去基因较难离去时，可以加路易士酸予以帮助。





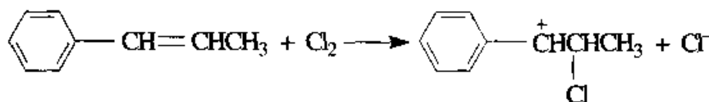
利用超酸溶剂可以制备碳正离子的稳定溶液，例：用 100%H_2SO_4 制备三苯甲基碳正离子。



2. 质子或其他带正电荷的原子团与不饱和体系加成

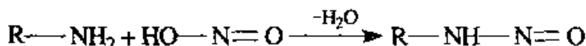
烯烃、环丙烷衍生物与 HX、H_2SO_4、H_2O 等的加成，形成碳正离子。

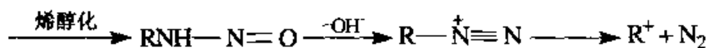




3. 重氮盐分解

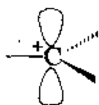
脂肪族伯胺与亚硝酸反应形成的重氮盐不稳定，放出 N_2 形成碳正离子。





二、碳正离子的构型及其稳定性

经典碳正离子有平面构型与角锥构型两种情况。碳正离子的价电子层仅有六个电子，它以 sp^2 或 sp^3 杂化轨道与其他三个原子或原子团键连，每一种构型都有可利用的空轨道。如下图：



sp^2杂化



sp^3杂化

平面构型稳定，这是由于空间效应和电子效应的影响，平面构型与中心碳原子相连的三个基团相距最远，空间位阻最小；另一方面 sp^2 杂化轨道比 sp^3 杂化轨道的 s 成分多，电子更靠近原子核，故更稳定。

影响碳正离子稳定性的因素很多，主要有以下几点：

1．诱导效应

任何给电子的原子或原子团（+I）连于碳正离子，能使碳正离子的稳定性提高；相反，任何具有–I 效应的原子或原子团与碳正离子相连，使碳正离子的稳定性减小。如：



$3^\circ\ C^+ > 2^\circ\ C^+ > 1^\circ\ C^+ > CH_3^+$

$CH_3CH^+_2 > FCH_2CH^+_2$，由于氟原子的强吸电子诱导效应，使碳正离子的稳定性降低。

2．共轭效应

共轭效应可使碳正离子的正电荷得到分散，使之稳定，随着共轭体系的增长，碳正离子稳定性明显增加。具有+C 效应的原子或原子团与碳正离子相连，使碳正离子稳定性增强；反之，具有–C 效应的原子或原子团与碳正离子相连，使碳正离子稳定性降纸。

在芳香基原子团的苯环对位取代基对邻近的碳正离子中心的稳定作用为：R_2N—>RO—>R—>H>X—>—CN>—NO_2

3．芳香性

环状正离子的稳定性决定于芳香性，具有芳香性的碳正离子都比较稳定。

根据休克尔芳香性定义，完全共轭、平面、具有 $4n+2$ 非定域 π 电子的环状体系为芳香的，并且特别稳定。

如：环丙基正离子和环庚三烯正离子，π 电子数符合 $4n+2$ 规则，它们都具有芳香性，故稳定。



4．结构上的影响

越趋于平面构型的碳正离子越稳定，某些情况如桥环化合物的桥头碳上由于结构上的刚性难以形成平面构型，故桥头碳正离子极不稳定，难以生成。下面几个桥环化合物，随着环的变小，刚性增加，变成平面构型愈来愈难，桥头碳正离子更难生成。

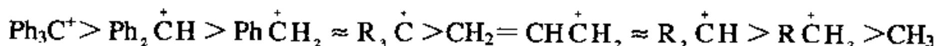
例如：几种溴代烷溶剂解的相对速度如下：（80%H_2O—20%CH_3CH_2OH）

(CH₃)₃CBr　　Br　　Br　　Br

相对速度	1	10^{-2}	10^{-6}	10^{-13}

此实验事实说明碳正离子以平面构型比角锥型更稳定。

综上所述，由于多种因素作用的结果，常见碳正离子的稳定性顺序如下：

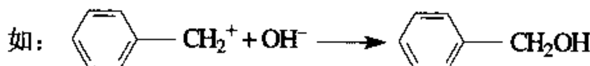


二、碳正离子的反应

碳正离子可按不同的方式进行反应，有一些反应得到稳定产物，另一些反应则生成另外的碳正离子，新形成的碳正离子再进一步反应就得到稳定产物。

1. 碳正离子和带有电子对的亲核体结合

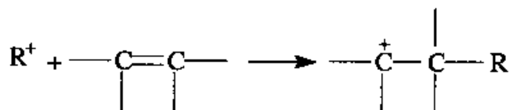




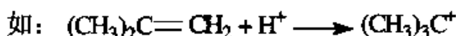
2. 碳正离子由相邻的原子失去一个质子生成含不饱和键化合物

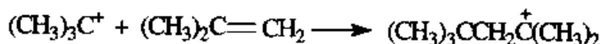


3. 与不饱和键加成形成新的较大的碳正离子

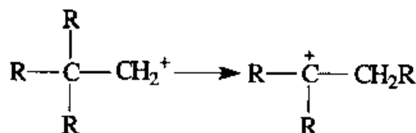


形成新的碳正离子还可以进一步与双键加成，以此反复加成下去，实际就是正离子型聚合反应。





4. 重排形成更加稳定的碳正离子



迁移的基团可以是烷基、芳基、氢或其他原子团，迁移时都带着一对成键电子

至带正电荷的碳原子上，形成新的正电荷中心。

四、非经典碳正离子

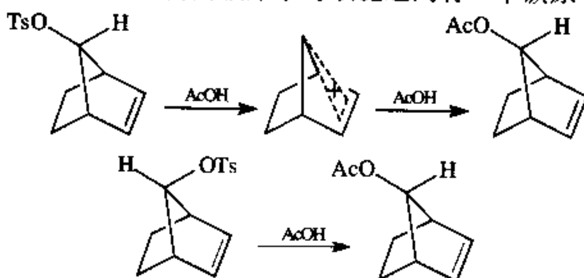
非经典碳正离子不能用个别地路易斯结构式来充分表示。这类碳正离子具有一个或多个碳正原子氢原子桥连两个缺电子中心，这些离子为含有二电子的三中心键。

如：降冰片基非经典碳正离子 

形成非经典碳正离子的方法主要有：

1. 烯丙基非经典碳正离子（碳碳双键作为邻位基团）

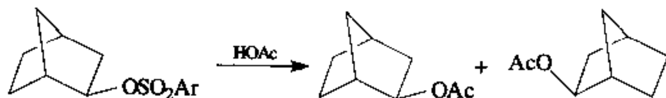
非经典碳正离子中带正电荷的碳原子与双键之间有一个碳原子。如：



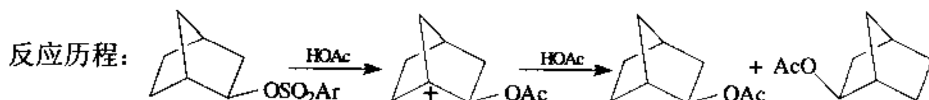
反-7-原冰片烯基对甲苯磺酸酯的乙酸解比顺-7-原冰片烯基对甲苯磺酸酯的乙酸解快 10^7 倍，而反式乙酸解后构型保持，顺式则发生构型翻转。这是由于反-7-原冰片烯基对甲苯磺酸酯乙酸解时，有碳碳双键的邻基参与作用，中间形成了非经典碳正离子，而顺-7-原冰片烯对甲苯磺酸酯与相应的饱和酯无邻基参与作用，不生成非经典碳正离子，所以反-7-原冰片烯基对甲苯磺酸酯乙酸解反应速度更快。

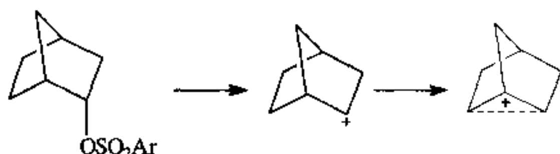
2. 非经典降冰片基碳正离子（碳碳单键作为邻位基团）

外向-2-降冰片基芳基磺酸酯在乙酸中的离解速度比内向-2-降冰片基芳基磺酸酯在乙酸中的离解速度快 1610 倍。



外-2-降冰片基芳基磺酸酯

反应历程：



内-2-降冰片基芳基磺酸酯

由于外-2-降冰片基芳基磺酸酯在乙酸中离解时，有 C—C σ 键参与形成了稳定的非经典碳正离子，而内-2-降冰片基芳基磺酸酯在乙酸中离解时，不能直接形成非经典碳正离子，而只能先生成经典碳正离子，再转变成为非经典碳正离子。

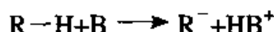
第二节　碳负离子

碳负离子是指有机物分子中的 C—H 键发生异裂将质子转移给碱后形成的具有负电荷的三价碳原子体系。在亲核加成、亲核芳香取代反应、E1CB 消去反应、互变异构及分子重排等反应中都涉及到碳负离子中间体。

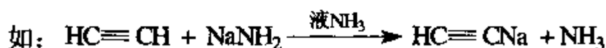
一、碳负离子的形成

1. 反应物直接离解

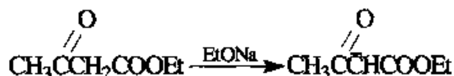
生成碳负离子最普通的方法是从碳原子上离去一个质子或其他带正电荷的原子或原子团。常常要加入碱。



$$R-H+B \longrightarrow R^-+HB^+$$

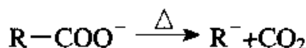
如：

$$HC\equiv CH + NaNH_2 \xrightarrow{液NH_3} HC\equiv CNa + NH_3$$



$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOEt \xrightarrow{EtONa} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\bar{C}HCOOEt$$

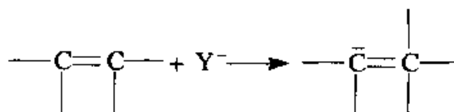
其他原子团也可离解下来生成碳负离子，如：

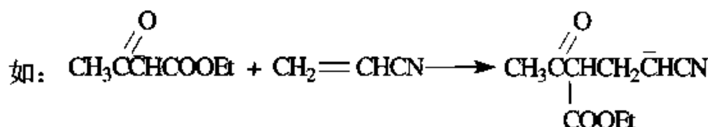


$$R-COO^- \xrightarrow{\Delta} R^-+CO_2$$

2. 负离子和碳—碳双键或叁键加成

负离子加在双键中的一个碳原子上，则使双键的另一个碳原子带负电。

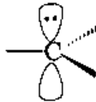




二、碳负离子的构型与稳定性

碳负离子有两种可能的几何构型，即sp^3杂化的角锥构型和sp^2杂化的平面构型。

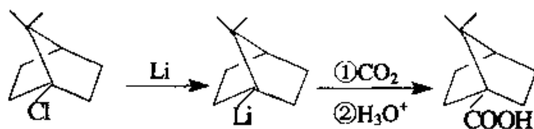




sp^3杂化角锥构型　　　　sp^2杂化平面构型

碳负离子多以角锥构型存在，因角锥构型比平面构型稳定，这是因为在角锥构型中，孤对电子与三对成键电子之间的排斥作用最小。

碳负离子的空间构型取决于中心碳原子上所连的原子及原子团。碳负离子的角锥构型可以用下列反应证明。连有卤素的桥头碳原子容易与锂反应生成有机锂化合物，并能进一步与亲电试剂发生反应，如与二氧化碳加成。



简单的烷基碳负离子的中心碳原子可能为 sp^3 杂化的角锥形构型，未共用的电子对占据四面体的一个顶点，和氨及胺类似，并且和胺类一样其构型容易反转。

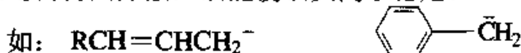
碳负离子中的孤对电子如与邻近不饱和基因发生共轭，则呈平面构型。



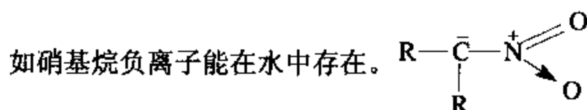
影响碳负离子稳定性的因素有：

1. **共轭效应**

当双键或叁键与碳负离子存在 $p-\pi$ 共轭效应时，有利于共享电子对的离域，使负电荷得到分散，故能使碳负离子稳定。



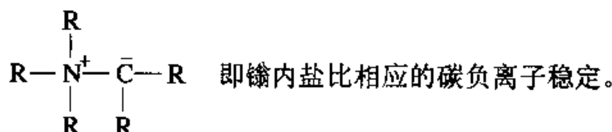
当碳负离子和碳一氧双键或碳氮等重键共轭时，则使负电荷的分散程度加大而稳定。

如硝基烷负离子能在水中存在。

2. 诱导效应

具有-I效应的基团与带负电荷的碳原子相连，则能分散负电荷，使碳负离子稳定；而具有+I效应的斥电子基团则降低碳负离子的稳定性。故烷基碳负离子稳定顺序有 $CH_3^- > RCH_2^- > R_2CH^- > R_3C^-$，这是由于烷基的排斥电子诱导效应的结果。

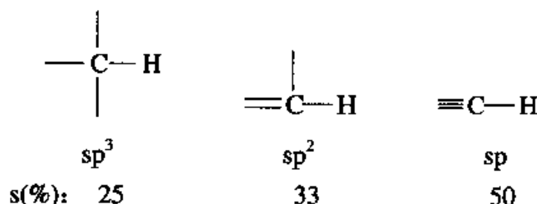
如：在氮鎓内盐分子中带正电荷的氮原子位于碳负离子的 α 位，由于诱导效应而使碳负离子稳定。



即鎓内盐比相应的碳负离子稳定。

3. 杂化效应

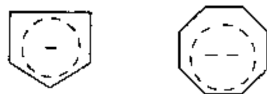
一般来讲，C—H 键中的碳原子 s 成分愈多，成键电子愈靠近原子核，受核的约束力愈大，使 C—H 键的极性增大，则氢原子愈容易以质子释出，酸性愈强，其相应的碳负离子的稳定性就愈大。



碳负离子的稳定性顺序为：$R—C≡C^- > R_2C=CH^- \approx Ar^- > R_3C—CH_2^-$

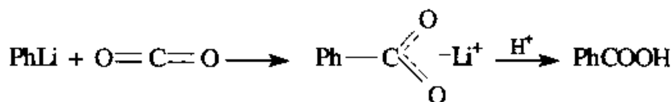
4. 芳香性

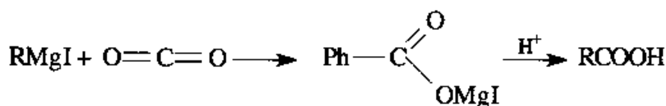
对于环状的碳负离子，和环状的碳正离子同理，如为共平面的共轭体系，π 电子数符合 4n+2 规律，则具有芳香性，很稳定。这种碳负离子可以存在于溶液中或作为盐类存在于固态，如环戊二烯负离子、环辛四烯双负离子等。

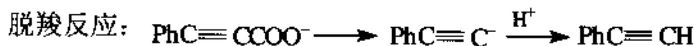


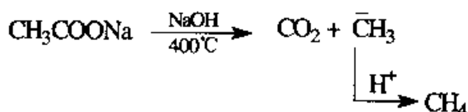
三、碳负离子的反应

碳负离子的反应涉及很广，其主要反应如下：



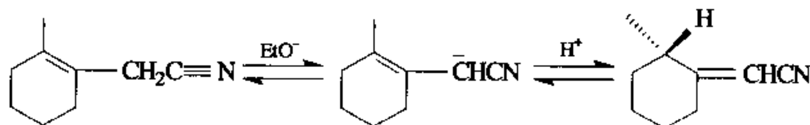






5. 重排反应

共轭碳负离子再质子化，双键迁移，这一过程称为质子移变。如果产物比原来的稳定，此过程则易于进行。如 β,γ-不饱和腈在碱的作用下重排生成更加稳定的化合物。



还有一些重排反应也是通过碳负离子，如 Stevens 重排、Favorskii 重排等。

第三节　自由基

自由基也叫游离基，是一类含有未成对电子的原子或原子团。典型的具有三价碳原子的有机自由基在其价电子层有七个电子，必有一个为没配对的电子。

自由基的类型很多，常见的有：

原子自由基：Na·，Cl·，H·

分子自由基：$CH_3\cdot$，RO·，$R\dot{C}HOH$，Ph·

离子自由基：$RCH_2\dot{C}HCOO^-$　$[C_{10}H_8]^{+\cdot}$

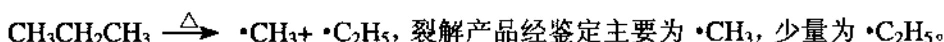
双自由基：$:\dot{\underset{..}{O}}-\dot{\underset{..}{O}}:$ 氧分子在基态时具有两个未配对电子。

一、自由基的形成

1. 热解

利用热解产生自由基是指加热那些键的分解能小的化合物，如烃类、醚、醇、醛、酮、胺和酸类等，当加热到800～1000℃时，则裂解为自由基。

（1）许多烷烃当加热到800～1000℃时均裂为自由基。



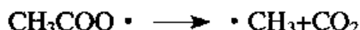
（2）烷基金属化合物热解。

如：$Pb(CH_3)_4$、$Bi(CH_3)_3$、$Pb(C_2H_5)_4$ 等受热时，裂解形成自由基。

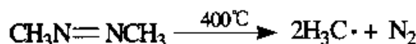


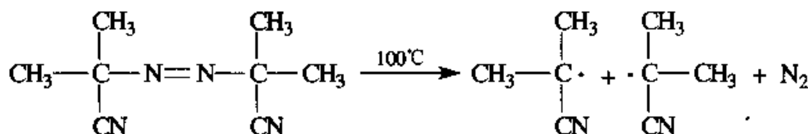
（3）四乙酸铅受热分解。





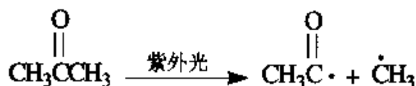
（4）偶氮化合物热分解。

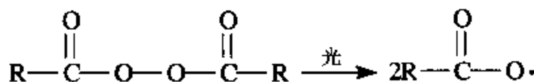




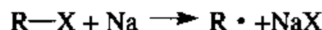
2. 光解

分子吸收紫外光与可见光，可使分解能为167.5～293 kJ/mol较弱的键发生均裂，产生自由基。如醛类、酮类等化合物，受紫外光或可见光照射后分解形成自由基。





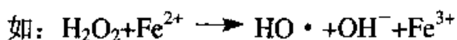
3. 用金属处理卤代烷



R—X 的键能愈小，则游离基愈易生成，卤代烷的反应速度为：RI＞RBr＞RCl＞RF。这与键能的大小次序是一致的。

4. 氧化还原反应

氧化还原反应中通过电子的转移产生自由基。



如：$H_2O_2+Fe^{2+} \longrightarrow HO\cdot+OH^-+Fe^{3+}$

电解法进行氧化还原反应也可产生自由基。如乙酸钠电解时，乙酸根离子在阳极上放电，形成的羧基游离基分解得甲基游离基。



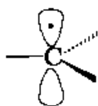
$CH_3COO^- - e^- \longrightarrow CH_3COO\cdot$　　$CH_3COO\cdot \longrightarrow \cdot CH_3+CO_2$

二、自由基的构型和稳定性

简单的烷基自由基为平面构型，自由基中心碳原子为 sp^2 杂化，还有一些自由基可为角锥型结构，自由基中心碳为 sp^3 杂化，许多事实表明平面构型自由基比角锥构型自由基稳定。



sp^3 杂化

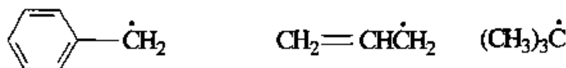


sp^2 杂化

影响自由基稳定性的主要因素有共轭较应、空间效应、键的离解能等。

1. 共轭效应

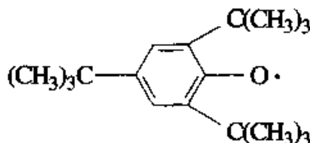
单电子通过共轭效应离域而稳定，离域程度越大的自由基越稳定。如苯基自由基、烯丙基自由基、三烷基自由基等。



$C_6H_5\dot{C}H_2$　　$CH_2{=}CH\dot{C}H_2$　　$(CH_3)_3\dot{C}$

2. 空间效应

大的空间效应可以阻止自由基的二聚作用，从而使自由基稳定。如 2,4,6-三叔丁基苯氧基自由基为稳定自由基，这个自由基所以稳定是由于三个叔丁基的空间效应影响，空间效应阻碍游离基的二聚作用。



3. 键的离解能

自由基是由共价键均裂产生的，键的离解能越大，产生的自由基越不稳定；键的离解能小，所产生的自由基比较稳定。

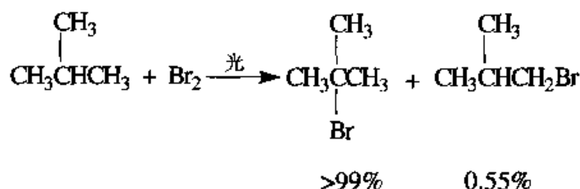
根据许多实验结果得到关于自由基的稳定性顺序如下：



$(C_6H_5)_3C\cdot > (C_6H_5)_2CH\cdot > C_6H_5CH_2\cdot \geq CH_2{=}CHCH_2\cdot > (CH_3)C\cdot$



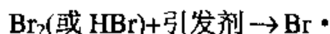
$CH_3\dot{C}HCH_2CH_3 > (CH_3)_2\dot{C}H > CH_3\dot{C}H_2 > \dot{C}H_3 > CH_2{=}\dot{C}H$

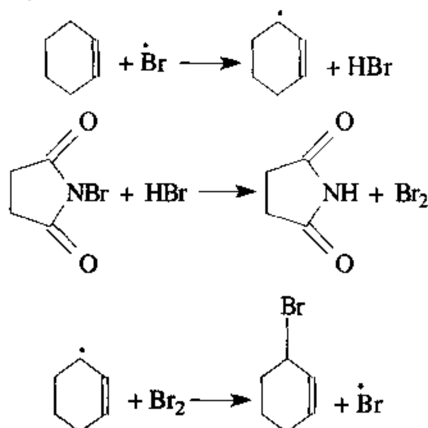


卤代试剂NBS（N-溴代丁二酰亚胺）是一个很有用的溴化试剂，它具有高度的选择性，总是取代α-H，而且只发生取代，不发生加成。

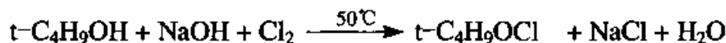


利用NBS进行溴化，需要加入引发剂。在NBS中一般都含有痕量的Br_2或HBr，它们与引发剂反应产生Br·，进而引发下一步反应。但反应的正常进行是通过恒定的、很低浓度的Br_2来完成的，而Br_2产生又是通过NBS与HBr反应来维持的，其反应历程为：

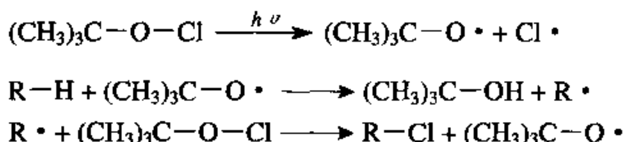


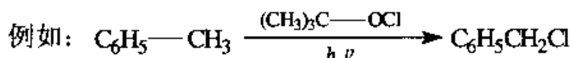


次氯酸叔丁酯也是一个有用的氯代试剂，与NBS相似，可有选择性的在烯丙位和苯甲基位进行氯化作用，一般不与双键加成。氯酸叔丁酯可由叔丁醇在碱溶液中与氯作用而制得。



它的氯化反应被过氧化物或光所加速，其历程如下：



例如：

5. **自动氧化反应**

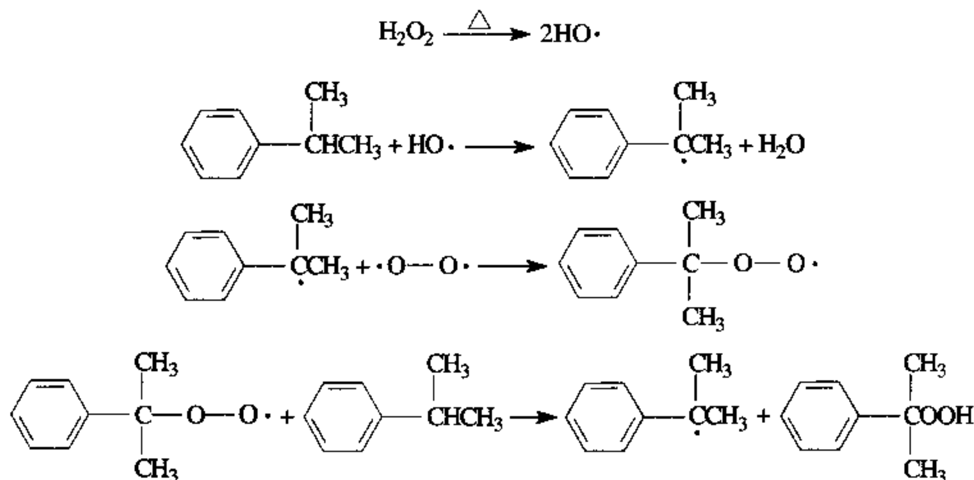
由分子氧参与的自由基氧化反应常称为自动氧化反应。

氧分子具有双自由基结构（·O—O·），容易参加自由基反应。

（1）烃类自动氧化反应。

其中典型例子是异丙苯被 O_2 在过氧化氢存在下氧化生成过氧化氢异丙苯，后者在酸性条件下重排分解生成苯酚和丙酮。

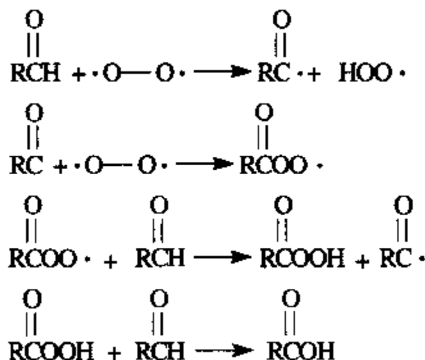
异丙苯的氧化历程为：



生成的过氧化氢异丙苯被酸催化重排分解成丙酮和苯酚。

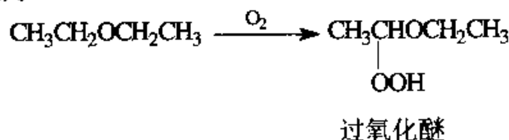
（2）醛、醚的自动氧化反应。

许多醛如乙醛、苯甲醛等在空气中可被自动氧化，如苯甲醛在瓶中保存久了，其瓶中或瓶口出现白色固体，就是苯甲醛已部分被氧化成苯甲酸。其历程为：



乙醚及其他醚如长时间与空气接触或经光照，可生成不易挥发的过氧化合物，过氧化醚是爆炸性极强的高聚物，蒸馏含有该化合物的醚时，过氧化醚残留在容器中，继续加热即会爆炸。

自动氧化过程为：



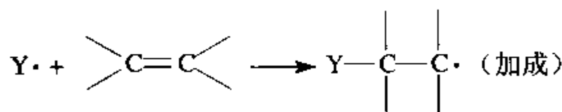
过氧化醚

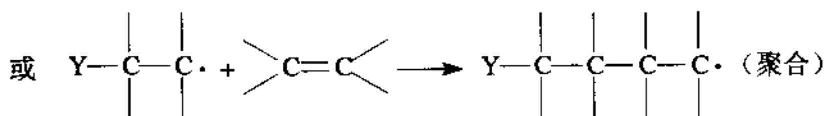
6. 自由基加成反应

自由基加成反应是自由基反应中研究得最多最清楚的一类反应，一般的自由基加成反应以及在加成基础上的聚合反应都得到广泛的应用。

自由基易与双键化合物发生加成作用，其通式可表示为：





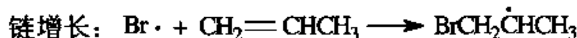


（1）加溴化氢

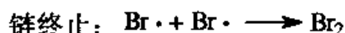
在过氧化物存在下烯烃与溴化氢的加成产物不遵守马氏规则，因为这属于自由基加成反应。其自由基加成反应历程为：

链引发：

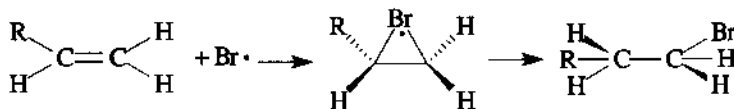


链增长：



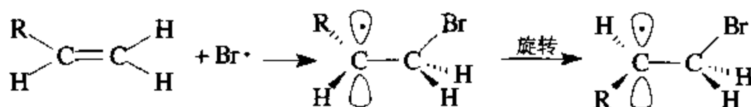
链终止：

通过研究脂肪族烯烃和环烯烃与溴化氢的加成，发现反式加成占优势，这是因为中间体是一带孤独电子的溴桥，另一分子溴化氢只能从反面进攻。



如果中间未生成溴桥，则生成自由基可以很快地自由旋转，氢的加成就没有选

择性，于是不会生成反式加成产物。



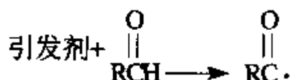
除溴化氢外，碘化氢、氯化氢及氟化氢一般不与烯烃发生自由基加成，这由热化学研究的结果得到证明。连锁反应进行极迅速，活化能必须小，不仅要求整个反应过程是放热的，并且每一步都需要是放热反应或仅仅是极微弱地吸热反应，如果任何一步为可估计的吸热反应时，则迅速的连锁反应不可能进行。从表 4-1 数据可知，只有 HBr 的两个链传递步骤均是放热的，而且整个反应也是放热的。所以，只有 HBr 能与烯烃发生自由基加成反应。

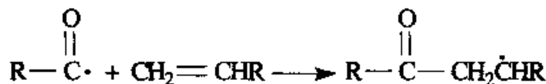
表 4-1 卤化氢与烯烃自由基加成反应的能量

	$X\cdot + R'CH{=}CH_2 \longrightarrow XCH_2\dot{C}HR'$ ΔH(kJ/mol)	$XCH_2\dot{C}HR' + HX \longrightarrow XCH_2CH_2R' + X\cdot$ ΔH(kJ/mol)	整个反应过程
HF	−222	+151	−71
HCl	−75	+17	−59
HBr	−21	−50	−71
HI	+50	−117	−67

（2）醛对烯烃的加成

醛基上的 C—H 键均裂能近似于 H—Br 键的键能，所以醛能与烯烃发生类似的自由基加成反应。







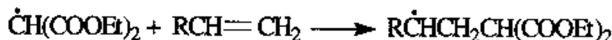
（3）羧酸衍生物对烯烃加成

具有活泼 α—H 的很多羧酸及酯类，能与烯烃进行自由基加成。尤其是乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯、氯乙酸乙酯等化合物中所含的活泼亚甲基上的氢易被夺去产生比较稳定的自由基，从而对烯烃加成。



其历程为：





$\dot{C}H(COOEt)_2 + RCH{=}CH_2 \longrightarrow R\dot{C}HCH_2CH(COOEt)_2$



$R\dot{C}HCH_2CH(COOEt)_2 + CH_2(COOEt)_2 \longrightarrow RCH_2CH_2CH(COOEt)_2 + \cdot CH(COOEt)_2$

参与反应的一般为六个碳以上的烯烃，引发剂通常采用过氧化二苯甲酰或过氧化二叔丁基，反应温度一般为 145～170℃。

第四节　碳烯和氮烯

一、碳烯

碳烯也叫卡宾(Carbene)，碳烯为亚甲基（$:CH_2$）衍生物的总称。碳烯有 6 个价电子，其中 4 个价电子在 2 个共价键上，另外 2 个电子未成键。

已知的卡宾有以下几种：

（1）$:CH_2$，$:CHR$，$:CRR$（R=烷基，芳基，烯基，炔基）

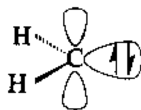
（2）$:CHX$，$:CRX$，$:CXX$（X＝F，Cl，Br，I）

（3）$:CHY$，$:CRY$，$:CYZ$（Y 或 Z＝OR，SR，CN，COOR，COR 等）

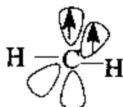
（4）$R_2C{=}C:$，$R_2C{=}C{=}C:$（R＝烷基，芳基）

1. 碳烯的结构

碳原子有 4 个可以利用的原子轨道，碳烯只用了 2 个成键分子轨道，形成两个化学键，对于剩下的两个非键轨道和 2 个未成键电子，如果两个电子占据同一个轨道，且自旋相反则为单线态碳烯；如果两个电子分别占据两个轨道，自旋方向相同则为三线态碳烯。见下图：

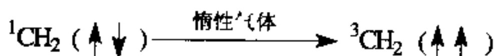


单线态



三线态

一般认为单线态碳烯中心碳原子采用 sp^2 杂化，其中用去 2 个 sp^2 杂化轨道与氢原子等成键，第三个杂化轨道容纳孤电子对，未杂化的 p 轨道是空的。这样尽可能减小电子对之间的斥力。而三线态碳烯中心碳原子为 sp 杂化，是线型构型，未参加杂化的两个 p 轨道各容纳一个电子，因此也可以把三线态碳烯看作是一个双自由基。计算和测定结果表明：单线态碳烯的键角为 103°，三线态键角为 136°。三线态中，未成键电子排斥作用小，故三线态能量比单线态低 33.5～41.87 kJ/mol，说明三线态比单线态稳定。三线态被称为基态。在惰性气体中，单线态碰撞可转变成三线态。

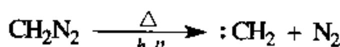


碳烯究竟以哪种状态参加反应，一般取决于生成条件。如果反应是在惰性气体中进行或有光敏剂存在，主要以三线态进行反应。在液相中进行反应，则主要以单线态进行。

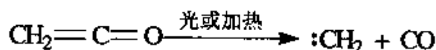
2. **碳烯的形成**

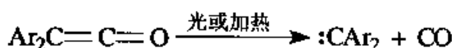
（1）分子的热解或光解

反应物自身热解或光解为碳烯。如重氮甲烷经热解或光解，裂解出氮分子而形成碳烯 $:CH_2$。

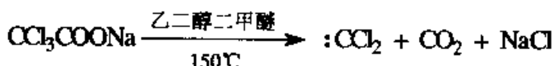


烯酮的光解或热解形成碳烯：





三卤代乙酸盐也可以加热制得碳烯。

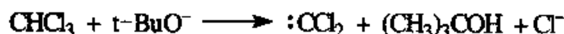






（2）α-消去反应。

碳原子上的一个氢原子以质子离解，然后在同一个碳原子上消去一个亲核基团形成碳烯。

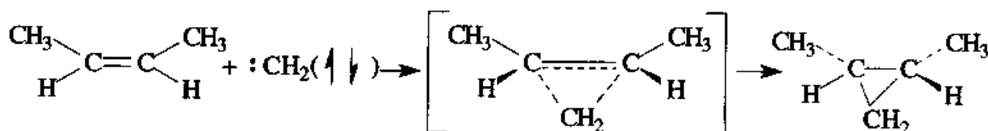


3. **碳烯的反应**

碳烯是典型的缺电子化合物，它们的反应以亲电性为特征，主要反应为：与重键的加成、插入反应。

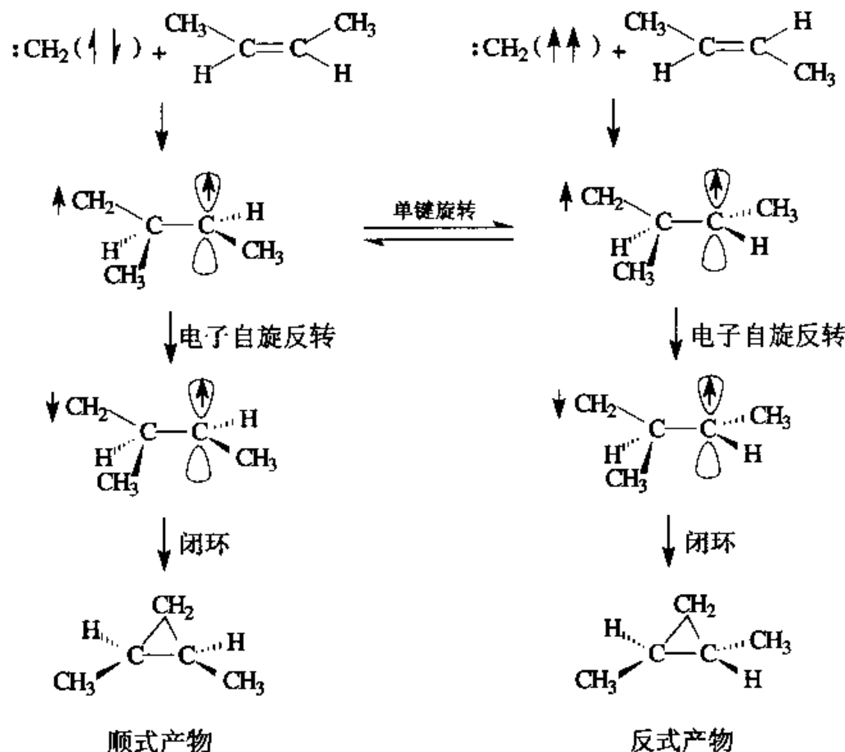
（1）加成反应。

碳烯和碳—碳双键加成而形成环丙烷衍生物。



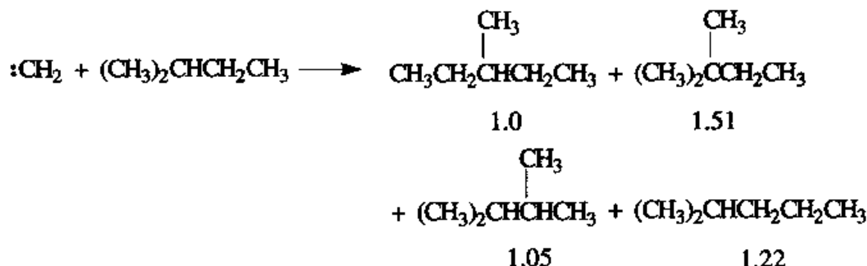
80%

单线态碳烯与烯烃发生协同反应，烯烃的立体化学在环加成产物中保持不变，而三线态碳烯无论与顺或反-2-丁烯作用都得到顺及反-1,2-二甲基环丙烷的混合物。这是由于三线态碳烯首先生成双自由基，由于碳—碳单键旋转使立体化学特征消失，故可得到两种加成产物。



（2）插入反应。

碳烯可插入所有可能的C—H键，也能插入C—Cl，C—Br键，并且比插入C—H键容易。但不插入C—F和C—C键之间，研究最多的是插入C—H之间。



分子式下面的数字表示产物的相对量。由这些数字可看出碳烯插入反应中，C—H键的活性是3°>2°>1°。分子间插入反应产物为一混合物，因此，在有机合成

上没有重要价值。

单线态碳烯比三线态碳烯活泼，所以它的选择性比三线态碳烯低。以插入 C—H 键的反应为例，单线态碳烯对三种不同类型 H 的插入比例为 3°∶2°∶1°=1.5∶1.2∶1.0，三线态碳烯的插入比例则为：3°∶2°∶1°=7∶2∶1。

在碳烯反应中，单线态与三线态有以下几点明显差别：

（1）二者的反应性能不同，单线态碳烯有一空轨道，显示出亲电性能，而三线态碳烯两个未成键电子分别占据两个轨道，表现出双自由基特性。

（2）单线态碳烯寿命更短，反应活性高，选择性差；而三线态碳烯选择性较高。

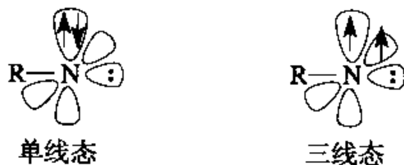
（3）在反应历程中，单线态为一步协同反应，产品具有立体专一性；三线态为双自由基，分步进行反应，产物无立体专一性。

二、氮烯

氮烯 R—N∶也称为乃春（Nitrene），氮烯非常活泼，以至在普通条件下难以离析到，有人在 77 K 的条件下，曾捕集过芳基乃春。

1. 氮烯的结构

氮烯为不带电荷的缺电子体系，它含有一个只有六个电子的氮原子。氮烯亦有单线态和三线态之分，单线态氮烯分子中的氮原子采取 sp 杂化，它的一对电子与相连的 R—形成 σ 键，另一对电子定域在非键 sp 轨道上，剩下的两个电子占据一个 p 轨道，自旋方向相反，还有一个空的 p 轨道；三线态氮烯中氮原子以剩下的两个电子分别占据两个 p 轨道，自旋方向相同。如下图：

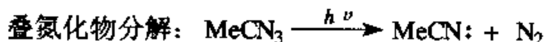


单线态　　三线态

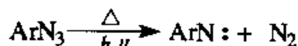
2. 氮烯的形成

形成氮烯的方法和碳烯产生的方法类似。

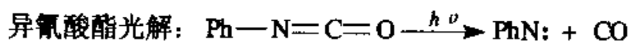
（1）热解或光解。



叠氮化物分解：$MeCN_3 \xrightarrow{h\nu} MeCN\colon + N_2$



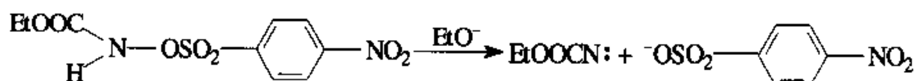
$$ArN_3 \xrightarrow[h\nu]{\Delta} ArN\colon + N_2$$



异氰酸酯光解：$Ph—N=C=O \xrightarrow{h\nu} PhN\colon + CO$

（2）α-消去反应。

利用消去反应形成氮烯的反应比较少见,下边为一个例子。

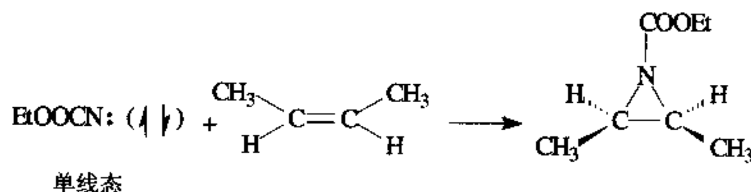


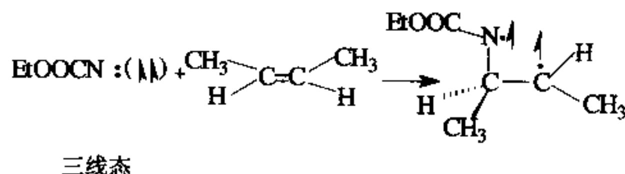
3. 氮烯的反应

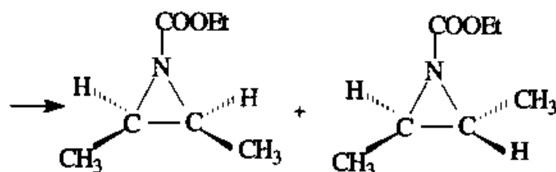
与重键的加成反应及 C—H 键的插入反应是氮烯的典型反应，此外还可以发生重排、二聚等反应。

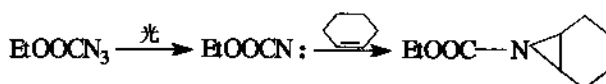
（1）加成反应。

单线态氮烯和烯烃加成为立体专一性的，三线态氮烯和烯烃的加成反应通过双自由基，为非立体专一性的。







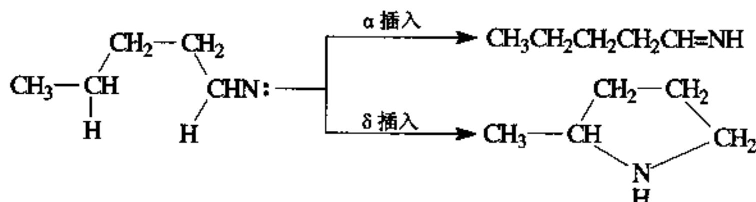


（2）插入反应。

分子间插入：



分子内插入：由α-插入得到亚胺，δ-插入发生环化。

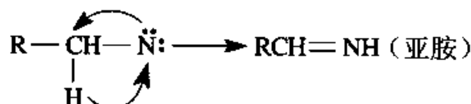


（3）二聚反应

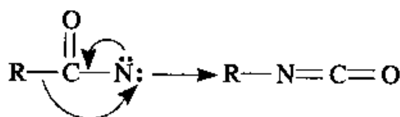
氮烯发生二聚作用得到偶氮化合物。2Ar—N:⟶ ArN═NAr

（4）重排反应

烷基氮烯很容易发生重排，在其形成同时即发生迁移。

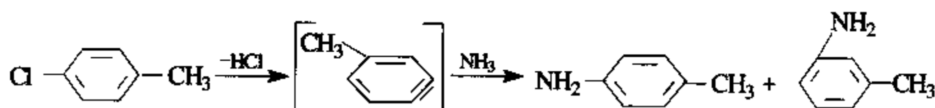


酰基氮烯重排得到异氰酸酯：



第五节 苯炔

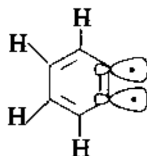
苯炔又称去氢苯，它是在研究卤代苯的亲核取代时发现的关键中间体。当用氨基钠或氨基钾等强碱处理卤代芳烃时，不仅生成正常的亲核取代产物，而且同时得到异构体。如：



该反应不是简单的亲核加成反应，而是苯炔中间体的一种消去—加成作用。

一、苯炔的形成和结构

苯炔分子中位于相邻两个碳原子上的两个 sp^2 杂化轨道，借侧面重叠形成 π 分子轨道，此 π 分子轨道垂直于苯环上的原有 π 轨道。此 sp^2 原子轨道的重叠比苯环中六个 p 原子轨道的重叠为弱。由 sp^2 轨道的重叠形成的 π 键容易破裂，这是苯炔具有高度活泼性的原因。苯炔结构为：



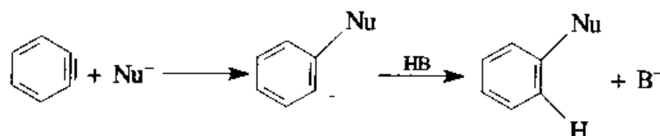
苯炔可由苯环中相邻位置的电负性原子团和电正性原子团的消除而形成。

二、苯炔的反应

苯炔的反应一般涉及到叁键的加成，从极不稳定的苯炔结构恢复芳香性。

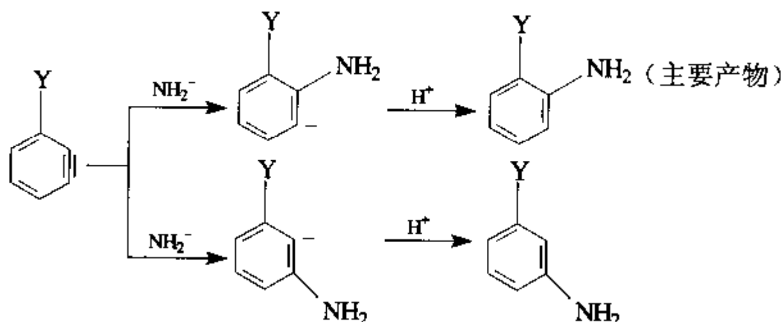
1. 亲核加成

亲核试剂为醇类、烷氧基、氨、胺、氰化物等。反应过程可用下列式子表示：

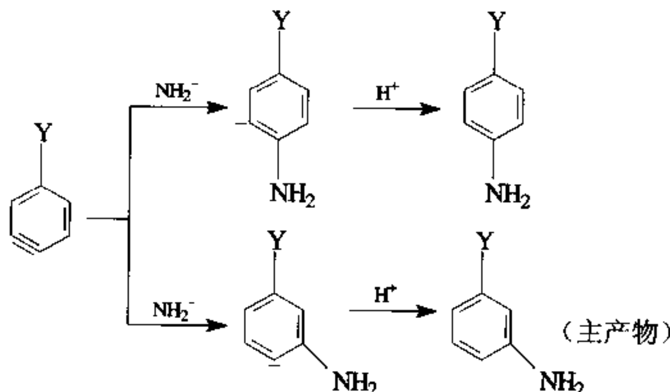


当苯炔结构不对称时，有一个加成方向问题。加成方向主要取决于取代基的诱导效应，诱导效应不同，则生成的碳负离子稳定性不同，稳定性越大，越易发生反应。这是因为 sp^2 杂化轨道形成的 π 键与苯环的 π 键垂直，取代基与苯环没有共轭效应。

当 Y 为给电子基时，有两种可能进攻的方式：

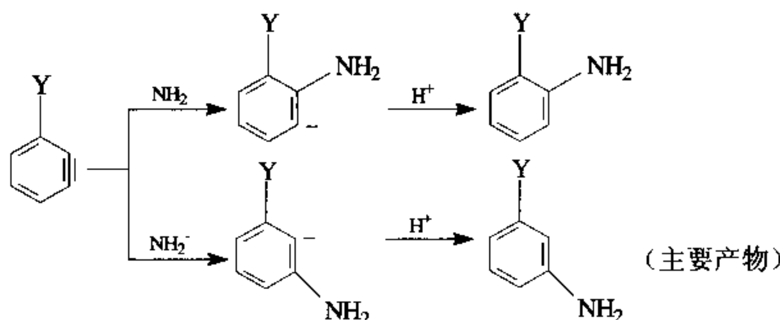


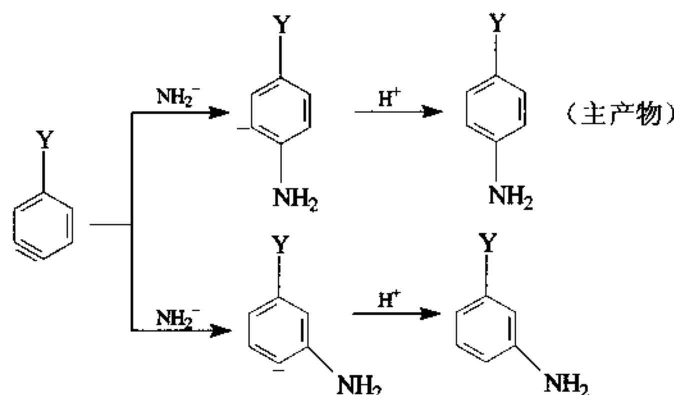
NH_2^-进攻 Y 的邻位，生成的负电荷在 Y 的间位，负电荷距供电基团 Y 较远，有利于反应的进行。NH_2^-进攻 Y 的间位，生成的负电位在 Y 的邻位，负电荷距供电基团 Y 较近，不利于负电荷分散，对反应不利，所以 NH_2^-进入 Y 的邻位为主要产物。



因 Y 为供电基团，亲核试剂 NH_2 进攻 Y 的间位比进攻 Y 的对位有利于负电荷的分散，所以 NH_2^-进攻 Y 的间位为主要产物.

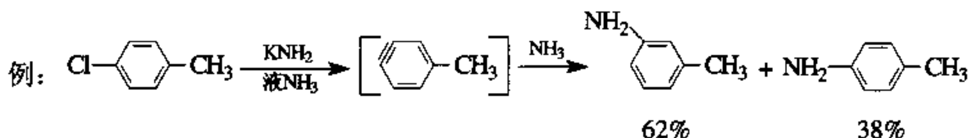
当 Y 是吸电子基团时，也有两种可能的进攻方式：



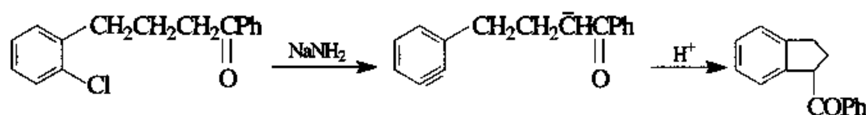


结论：当 Y 为供电子基团时，负电荷越远离 Y 越稳定；当 Y 为吸电子基团时，负电荷越靠近 Y 越稳定。

例：

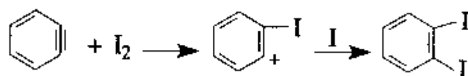


苯炔也能发生分子内的亲核加成反应。



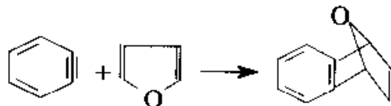
2. 亲电加成

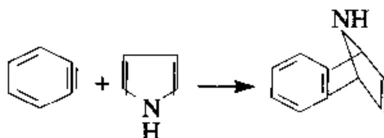
芳炔亦易和亲电试剂加成，如亲电试剂为卤素、卤化汞等。



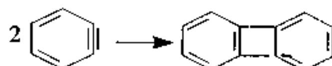
3. 环加成

苯炔可以和环戊二烯、呋喃、吡咯、炔类等发生[4+2]及[2+2]环加成。





苯炔在惰性溶剂中发生二聚生成联亚苯。



参考文献

[1] 俞凌翀. 基础理论有机化学（第二版，上册）. 高等教育出版社，1992
[2] 邢其毅，徐瑞秋，周政等. 基础有机化学（第二版，上册）. 高等教育出版社，1993
[3] 高等有机化学导论编写组. 高等有机化学导论（第二版）. 华中师范大学出版社，1993
[4] 韩士田，李冀辉，刘彦等. 有机化学选论. 河北科学技术出版社，2001
[5] H.EofSimmons，J.Amer.Chem. Sov. 1961，83，1657
[6] 洪琳. 有机反应活性中间体. 高等教育出版社，1990

第五章　取代反应

取代反应是指底物分子中的一个原子或基团被另一个原子或基团所代替的化学过程。根据反应过程中产生的活性中间体的不同，取代反应分为亲核取代反应、亲电取代反应和自由基取代反应三种。这里主要讨论最为常见的两类取代反应，即饱和碳原子上的亲核取代反应和芳环上的取代反应。

第一节　饱和碳原子上的亲核取代反应

饱和碳原子上的亲核取代反应，是一类范围相当广泛、实验材料很多的有机反应，它不仅在有机合成上有重要的应用价值，在理论上也有着普遍的指导意义。因此人们对饱和碳原子上的亲核取代反应的研究相当深入，其反应历程已研究得甚为充分。

一、亲核取代反应历程

亲核取代反应的通式可写为：



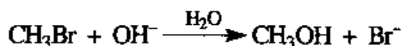
$$R—L + Nu: \longrightarrow R—Nu + L:$$

R—L 为反应底物，Nu:为亲核试剂，它可以是电中性的，也可以带有负电荷。L 是离去基团，反应结束它带着一对电子离开中心碳原子，生成的 L:同 Nu:一样，也可以是中性的或带有负电荷。

在亲核取代反应中，许多实验结果表明，反应历程存在两种极限情况，即 S_N2 历程和 S_N1 历程。此外，邻基参与历程和离子对历程也愈来愈引起人们的重视。

1. S_N2 历程

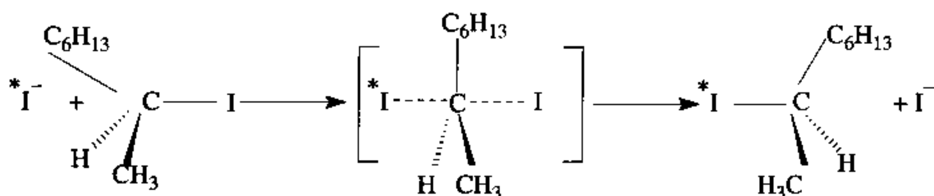
溴甲烷在碱的水溶液中的水解反应



$$CH_3Br + OH^- \xrightarrow{H_2O} CH_3OH + Br^-$$

动力学测定，其反应速度取决于溴甲烷的浓度和 OH^- 的浓度：

中与（S）-2-碘辛烷的反应：



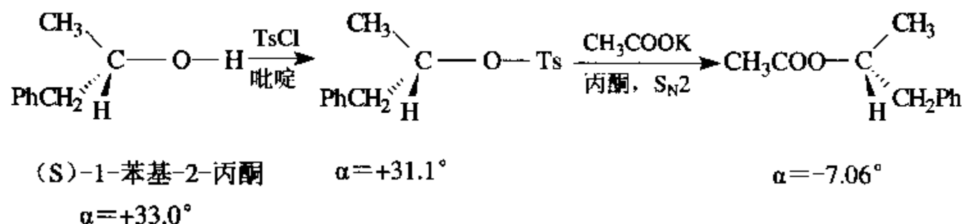
这是一个 S_N2 反应，反应速度

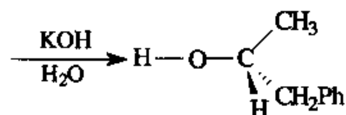
$$v=k_2[2\text{-碘辛烷}][^*I^-]$$

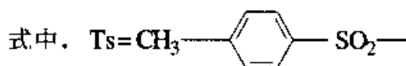
30℃时，$k_2=3.00\times10^{-5}$。

$^*I^-$和I^-在原子量上相差不大，由于同位素间质量上的差异而引起的反应速度的差别以及光学活性上的差别均很小，可以忽略不计。如果 S_N2 反应伴随构型转化，那么上述反应进行过程中溶液的旋光度将逐渐降低到零，发生外消旋化。每当一个（S）-2-碘辛烷分子发生反应而构型转化后，它就与另一个没有反应的分子构成外消旋体，所以外消旋化的速度是构型转化速度的二倍，即是反应速度的二倍。实验中外消旋化速度可用旋光仪测定，而反应速度可由测定$^*I^-$在 NaI 和 2-碘辛烷中的分配情况来计算，实验结果表明外消旋化速度确是反应速度的二倍，证明 S_N2 反应的立体化学特征是构型转化。

（S）-1-苯基-2-丙醇通过下述三步反应得到（R）-1-苯基-2-丙醇：



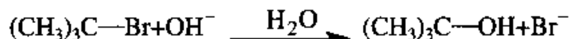




在这三步反应中，第一、三步反应未涉及手性碳原子，故中心碳原子的构型不改变，发生构型转化的惟一可能就是 S_N2 反应这一步，因为只有这一步涉及到手性碳原子上的化学键的改变。

2. S_N1 历程

叔丁基溴在碱的水溶液中进行的水解反应：



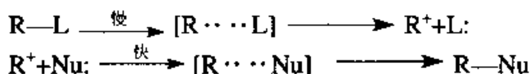
$$(CH_3)_3C\text{—}Br + OH^- \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3C\text{—}OH + Br^-$$

动力学测定，反应速度仅与叔丁基溴的浓度有关，与 OH^-的浓度无关：

$$v=k_1[(CH_3)_3CBr]$$

即动力学表现为一级反应。

对于这种类型的反应，认为是分步完成的。首先是底物分子中 R—L 键异裂，离去基团带着一对电子离去，生成一个碳正离子，第二步是碳正离子与亲核试剂结合，得到产物：



$$R\text{—}L \xrightarrow{慢} [R\cdots\cdots L] \longrightarrow R^+ + L:$$

$$R^+ + Nu: \xrightarrow{快} [R\cdots\cdots Nu] \longrightarrow R\text{—}Nu$$

R—L 键异裂需要较多的能量，故这一步是慢的，是控速步骤。第二步反应是新的共价键生成，这一步速度很快。因此整个反应的速度只取决于第一步，而该步反应只有底物参加，所以这种亲核取代反应历程叫做单分子亲核取代反应，用符号 S_N1 表示（1 代表单分子反应）。

分步进行的反应，每一步都有一个过渡态，所以 S_N1 反应有两个过渡态。反应的位能曲线如图 5-2 所示。第一步是控速步骤，需要较大的活化能，这个活化能实际上就是 S_N1 反应的活化能。第二步反应只需较小的活化能就能进行。

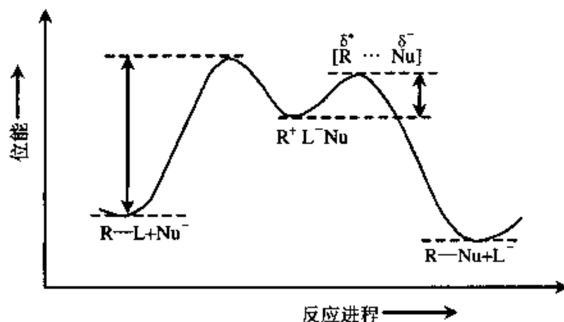
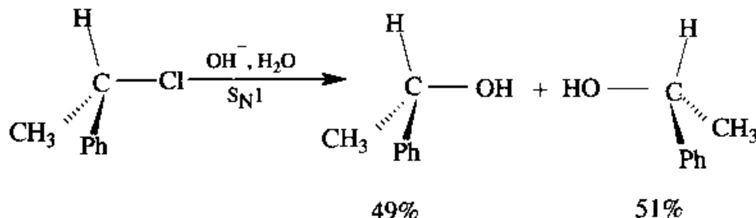


图 5-2　S_N1 反应的位能曲线

在 S_N1 反应中，因为生成的碳正离子中间体是平面型的，亲核试剂对碳正离子的进攻，将几率均等地进攻碳正离子的两侧，得到外消旋体。



但是，事实上像这样典型的例子非常少，大部分 S_N1 反应都得到某种对映体过

前面举的例子都属于 n-参与，它们实际上仅仅是单纯的分子内 S_N2 反应。其他的邻基参与历程比起这些例子来往往略显复杂。

手性的 3-溴-2-丁醇和 HBr 反应，总是得到非手性的产物。赤式-3-溴-2-丁醇得内消旋-2,3-二溴丁烷，苏式-3-溴-2-丁醇得外消旋-2,3-二溴丁烷。这是由于质子化的醇，由 3-溴作为邻基协助脱水，生成了溴鎓离子中间体，外界 HBr 中的 Br^- 再作为亲核试剂，机会均等地进攻溴鎓离子中的 C-2 或 C-3，得到产物。

(2S,3R)

(2R,3S)
赤式 DL 对

$\xrightarrow[-H_2O]{+H^+}$ $\xrightarrow[\text{进攻 C-2 或 C-3}]{Br^-}$

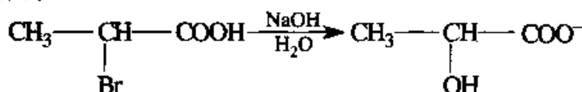
内消旋体

(2R,3R) (2S,3S)
苏式 DL 对

$\xrightarrow[-H_2O]{+H^+}$ Br^- 进攻 C-2 / 进攻 C-3

外消旋体

（R）-2-溴丙酸与稀 NaOH 溶液反应生成（R）-2-羟基丙酸钠，在反应过程中手性碳原子构型保持。

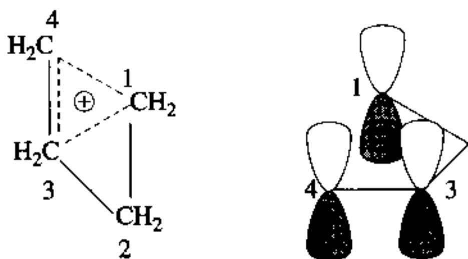


这是由于反应分两步进行：第一步是羧酸根中的氧原子作为邻基进攻 α—C 原子，同时 Br^- 离去，相当于进行了一次分子内的 S_N2 反应，手性碳原子构型转化；

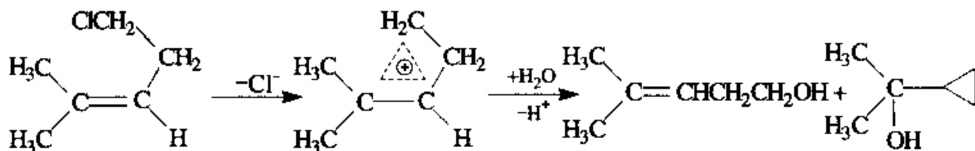
第二步是外界的 OH^- 进攻 α—C 原子，第一步反应生成的 C—O 键断裂，得到产物，这又是一次 S_N2 反应，手性碳原子构型再次转化，两次转化的结果就是构型保持。

（2）具有 π—电子的邻近基团的参与（π—参与）。

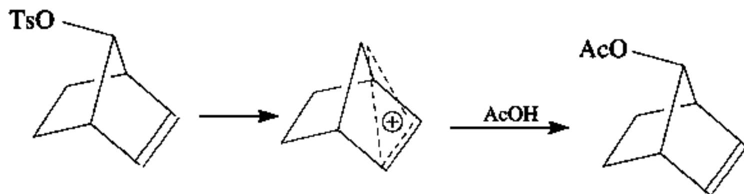
烯丙基正离子具有较高的稳定性，因为正电荷可以离域到碳碳双键上。3-烯-1-丁基正离子，又称同烯丙基正离子，也具有较高的稳定性，这是邻基碳—碳双键参与，正电荷离域在 C-1、C-3、C-4 上造成的。



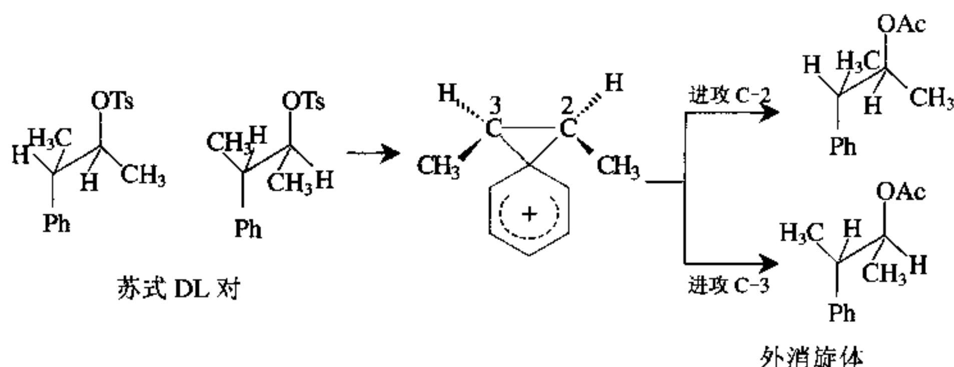
虽然 C-1 和 C-3、C-4 之间没有 σ 键，但它们通过相互平行的 p 轨道"肩并肩"重叠，形成封闭的离域 π 键，且离域 π 键上只有两个电子，具有芳香性，使体系获得了额外的稳定化能。例如：



反式原冰片烯-7-对甲苯磺酸酯的乙酸解，由于 π 参与，形成一个三中心的离域体系，稳定了碳正离子，使反应速度加快，比饱和酯类似物的反应速度约大 10^{11} 倍，且三中心的离域体系阻碍了亲核试剂从碳—碳双键一侧进攻中心碳原子，只能从另一侧进攻，得到构型保持的产物。

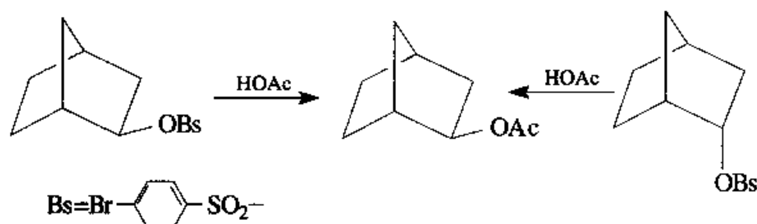


苯基也能作为邻基参与反应，如苏式对甲苯磺酸-3-苯基-2-丁酯在乙酸中的溶剂解，得到的是外消旋的乙酸酯，这是由于苯基作为邻基从背面进攻，帮助对甲苯磺酸根离去，生成桥式苯基正离子中间体，亲核试剂乙酸机会均等地进攻 C-2 或 C-3，得到一对对映体。

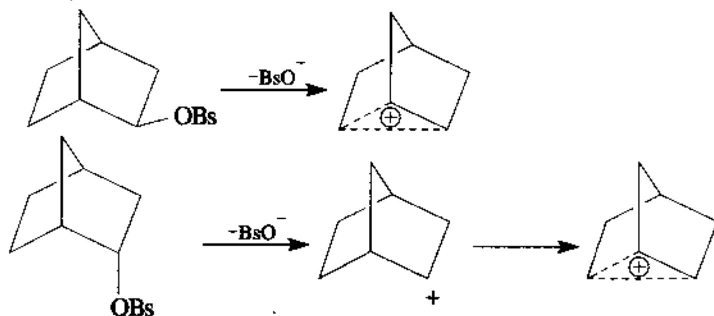


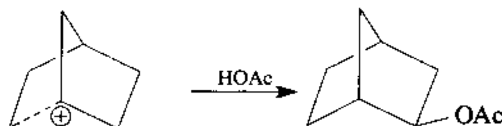
(3) 具有 σ—电子的邻近基团的参与 (σ—参与)

某些情况下，具有 σ 电子的基团也可以作为邻基进行参与，帮助离去基团离去。例如外型和内型对溴苯磺酸-2-降冰片酯的乙酸解，外型比内型快 350 倍，但两者得到相同的产物——外型乙酸降冰片酯。



这是由于外型化合物，C-6 作为邻基帮助对溴苯磺酸根离去，同时生成非经典碳正离子。而内型化合物分子中没有合适的碳原子从 OBs 的背面进攻 C-2，反应按 S_N1 历程进行，因此反应速度比邻基参与的反应要小，但内型化合物生成碳正离子之后，迅速转变成非经典碳正离子，它与外型化合物得到的非经典碳正离子相同，所以两者所得产物完全相同。

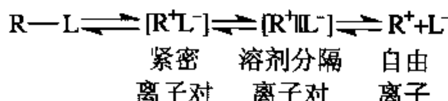




4. 离子对历程

实验发现，有些亲核取代反应，无论是动力学上还是立体化学特征上都介于 S_N2 和 S_N1 之间，不能用单纯的 S_N2 或 S_N1 历程来解释。早期的解释是这类反应按 S_N2 历程和 S_N1 历程的混合历程进行。近年来，温斯坦（Winstein. S）提出离子对历程，用连续的观点解释亲核取代反应。

离子对历程认为，亲核取代反应过程中，底物按下面四个阶段进行解离：



这里的每步解离都是可逆的，即每一阶段都可以返回到前一阶段，也可以继续离解到下一阶段。而亲核取代反应可发生在任一阶段：①亲核试剂作用于反应底物，只能从 L 的背面进攻中心碳原子，产物构型转化，是典型的 S_N2 反应；②在紧密离子对阶段，R—L 之间的共价键已断裂，成为 R^+ 和 L^-，但两者仍紧密结合在一起，之间无溶剂分子把它们隔开，由于 L^- 的屏蔽作用，亲核试剂也只能从 L^- 的背面进攻中心碳原子，产物构型转化，相当于 S_N2 历程；③溶剂分隔离子对阶段，R^+ 和 L^- 之间有溶剂分子介入，但 R^+ 和 L^- 并未远离，存在明显的作用力，在此阶段亲核试剂虽也可像溶剂分子那样介入 R^+ 和 L^- 之间，并从正面进攻 R^+，但或多或少地受到并未远离的 L^- 的屏蔽作用，故仍以背面进攻为主，得到的是外消旋体加构型转化的产物，相当于 S_N2 和 S_N1 的混合历程；④自由离子阶段，R^+ 和 L^- 彼此远离，分别被溶剂化，亲核试剂从 R^+ 的正面或背面进攻的几率均等，得到完全的外消旋化的产物，是典型的 S_N1 历程。

亲核取代反应发生在哪一个阶段，由底物的结构、溶剂的溶剂化能力和试剂的亲核能力决定。碳正离子越稳定、溶剂的溶剂化能力越强、亲核试剂的亲核性越弱，越有利于在解离的后期发生反应，按 S_N1 或接近 S_N1 的历程进行。反之，碳正离子不很稳定、溶剂化作用又不强、亲核试剂的亲核性却很强，则反应主要在前面的阶段发生，历程接近于 S_N2。

离子对历程包含了连续统一的概念，而 S_N1 和 S_N2 实际上是亲核取代反应中的两种极限情况。

二、影响亲核取代反应速度的因素

亲核取代反应速度主要受烃基结构、离去基团、亲核试剂和溶剂的影响，下面将对这些因素分别加以讨论。

1. 烃基结构

在基础有机化学里，我们已经知道烃基结构对 S_N1 和 S_N2 的反应速度影响为：

S_N1 的反应速度　$3°R > 2°R > 1°R > CH_3$

S_N2 的反应速度　$CH_3 > 1°R > 2°R > 3°R$

这是由于对 S_N1 反应：①S_N1 的控速步骤是碳正离子的生成，碳正离子越稳定，越容易生成，反应速度就越快，而碳正离子的稳定性顺序为 $3° > 2° > 1° > CH_3^+$；②从空间效应考虑，底物的 α—C 上所连烷基越多，B-张力越大，α—C 原子从底物分子中的 sp^3 杂化变成碳正离子的 sp^2 杂化，键角变大，B-张力减小，有利于 S_N1 反应的进行。对于 S_N2 反应：①α—C 上烷基增加，亲核试剂背面进攻受到的空间障碍越大，使反应速度下降；②烷基具有+I 和+C 效应，使中心碳原子上电子云密度增大，不利于亲核试剂进攻，烷基越多，S_N2 反应越不利。

β—C 上支链的增加也会使 S_N2 反应速度显著降低，例如乙基氯发生 S_N2 反应的速度比新戊基氯快约 10^5 倍。

烯丙型或苄基型的底物，无论 S_N1 还是 S_N2 都具有突出的活泼性。对 S_N1 反应是由于生成离域 π 键而使碳正离子的稳定性增加；对 S_N2 反应，反应过渡态中也存在类似的离域 π 键，如图 5-3 所示。

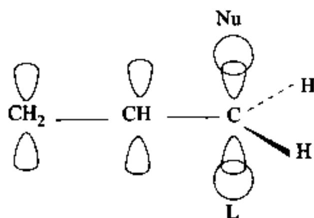
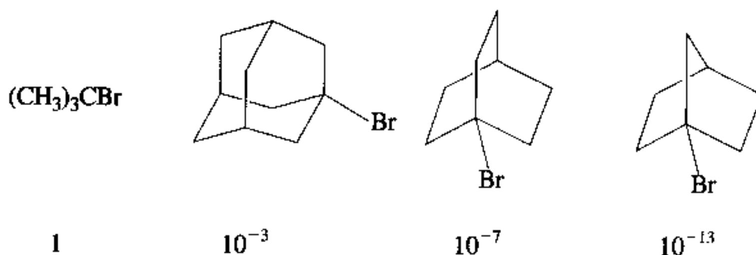


图 5-3　烯丙型底物发生 S_N2 反应时，过渡态中存在的离域 π 键

当离去基团连在桥环化合物的桥头碳原子上时，无论 S_N1 还是 S_N2 反应都非常困难。由于笼状结构的位阻太大，亲核试剂从离去基团的背面进攻几乎是不可能的，所以桥环化合物的亲核取代反应按 S_N2 历程进行的很少；至于 S_N1 反应，由于桥环的刚性结构，桥头碳原子要变成碳正离子的平面型结构是很困难的，进行 S_N1 反应的速度也很慢，且随着环刚性的增强，反应速度越来越小。例如下列化合物在 25℃，80%水一乙醇溶液中发生溶剂解反应的相对速度为：



相对速度 1 10^{-3} 10^{-7} 10^{-13}

2. **离去基团**

无论 S_N1 还是 S_N2 历程，控速步骤都包含 C—L 键的断裂、离去基团离去，因此离去基团离去的倾向越大，对 S_N1 或 S_N2 都有利。

离去基团离去的难易程度与反应底物的可极化度、溶剂和离去基团的溶剂化程度以及离去基团的电负性等有关，情况比较复杂。但一般说来，离去基团带着一对电子离去，是一个碱，这个碱的碱性越弱，离去基团越容易离去。离去基团的碱性顺序，可通过比较其共轭酸的酸性强弱来得到。例如，

HX 的酸性：HI＞HBr＞HCl＞＞HF

X^-的碱性：I^-＜Br^-＜Cl^-＜＜F^-

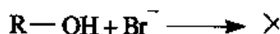
$(CH_3)_3C$—X 在水—乙醇中水解反应相对速度为：

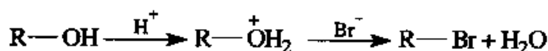
X=	F	Cl	Br	I
相对速度	10^{-5}	1	39	99

相对速度的大小与 X^-的碱性顺序一致。

表 5-1 列出了一些基团作为离去基团时，共轭酸的 pK_a 值，表中与 pK_a 值小于 5 的酸相应的离去基团，是最重要的离去基团。

由于 OH^-和 RO^-碱性很强，是不易离去的离去基团，所以醇和醚本身不能进行亲核取代。为使它们能够发生亲核取代反应，通常将—OH 和—OR 转变成容易离去的离去基团，如转变成质子化醇或酯。





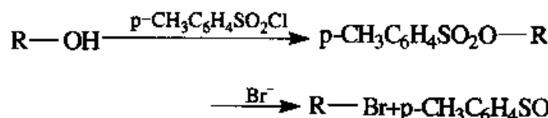


表 5-1 离去基团的离去能力与共轭酸酸性之间的关系

	离去基团	共轭酸	共轭酸的 pKa
容易离去的离去基团	$p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2O-$	$p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2OH$	<0
	$I-$	HI	<0
	$Br-$	HBr	<0
	H_2O^+-	H_3O^+	<0
	$(CH_3)_2S^+-$	$(CH_3)_2SH^+$	<0
	$Cl-$	HCl	<0
	CF_3COO-	CF_3COOH	0.2
	H_2PO_4-	H_3PO_4	2
	$F-$	HF	3.2
	CH_3COO-	CH_3COOH	4.8
可以离去的离去基团	$NC-$	HCN	9.1
	H_3N^+-	NH_4^+	9.2
	C_6H_5O-	C_6H_5OH	10
	RNH_2^+-	RNH_3^+	10
	C_2H_5S-	C_2H_5SH	10.6
不易离去的离去基团	$HO-$	H_2O	15.7
	RCH_2O-	RCH_2OH	18
	NH_2-	NH_3	34
	C_6H_5-	C_6H_6	37
	CH_3-	CH_4	40

3. 亲核试剂

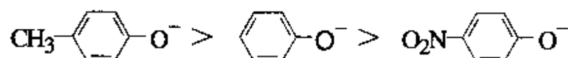
对于 S_N1 历程，反应的控速步骤不涉及亲核试剂，因此不同的亲核试剂对 S_N1 反应影响不大。但对于 S_N2 历程，亲核试剂参与了过渡态的形成，因此其亲核性强弱将对 S_N2 反应速度产生影响。

亲核试剂的亲核性指其进攻缺电子碳原子并与之结合的能力，亲核性强弱与三个因素有关：亲核试剂的碱性、可极化度及其体积。

在下面两种情况下亲核试剂的亲核性和碱性顺序一致。一是试剂中亲核原子相同时，亲核性与碱性顺序一致，如：



$$RO^- > OH^- > ArO^- > RCOO^- > ROH > H_2O$$





$$RS^- > RSH,\quad NH_2^- > RNH_2 > NH_3 > ArNH_2$$

二是同周期元素作为亲核原子时，碱性强者亲核性大：



$$NH_2^- > HO^- > F^-,\quad R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-,\quad R_3P > R_2S$$

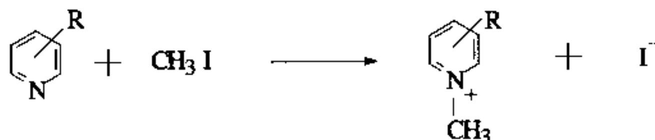
然而，亲核性与碱性并非永远一致，因为它们本来就是两个不同的概念。碱性是用来描述碱对质子亲合活性的程度，是热力学上的概念，而亲核性指试剂与碳原子的反应速度，是动力学上的概念。所以，亲核性和碱性的顺序在很多情况下是不一致的。同族元素作为亲核原子时，亲核性顺序和碱性顺序分别为：


亲核性　$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$，　$RS^- > RO^-$，　$R_3P > R_3N$

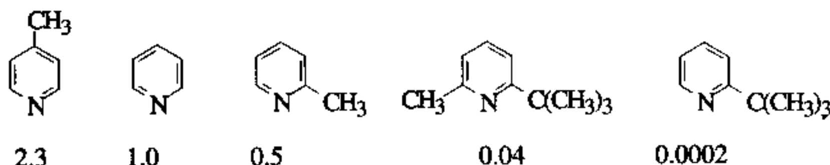

碱性　$I^- < Br^- < Cl^- < F^-$，　$RS^- < RO^-$，　$R_3P < R_3N$

亲核性顺序是由亲核原子的可极化度决定的。原子序数大的原子，半径大，外层电子受原子核的束缚小，易变形，即可极化度大。当其进攻中心碳原子时，其外层电子可以比较容易地“伸向”中心碳原子，显示出较强的亲核性。

此外，S_N2 反应过渡态中，中心碳原子是五配位的，其周围比较拥挤，因此亲核试剂的体积增大会减慢 S_N2 的反应速度，即亲核试剂体积越大，亲核性越弱。例如取代吡啶与碘甲烷的反应



反应相对速度为



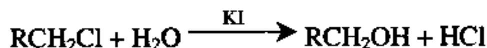
随着 α 位的烷基体积增大和数目增多，亲核性减弱。至于 4-位的甲基，其空间效应对亲核取代反应影响不大，所以受甲基供电子效应的影响，4-甲基吡啶的亲核性增强。

再如烷氧负离子的亲核性顺序为：

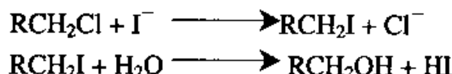

$$CH_3O^- > CH_3CH_2O^- > (CH_3)_2CHO^- > (CH_3)_3CO^-$$

由于烷基的供电子效应，随着甲基数目的增多，碱性越来越大，但试剂的体积也增大，亲核性反而下降。事实上，$(CH_3)_3CO^-$ 由于体积太大，在反应中一般都作为强碱出现，几乎不能作为亲核试剂进行 S_N2 反应。

I^- 既是一个容易离去的离去基团，又是一个很好的亲核试剂，因此 I^- 可以作为 S_N2 反应的催化剂。例如伯氯代烷的水解反应速度很慢，若加入少量的 KI，反应速度可大大加快。


$$RCH_2Cl + H_2O \xrightarrow{KI} RCH_2OH + HCl$$

其反应过程是：



$$RCH_2Cl + I^- \longrightarrow RCH_2I + Cl^-$$
$$RCH_2I + H_2O \longrightarrow RCH_2OH + HI$$

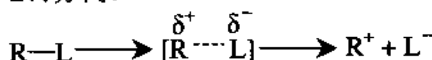
4. 溶剂

亲核取代反应通常都在溶剂中进行，溶剂对反应速度也有重要的影响。溶剂主要是通过对反应物、产物、中间体甚至过渡态的溶剂化作用来影响反应速度的。由于在反应进程中有电荷的生成、消失或分散，所以溶剂的极性不同，其溶剂化带电物种的稳定程度不同，反应速度就有差异。溶剂的极性用介电常数来度量。一些常用溶剂的介电常数见表 5-2。

表 5-2 一些常见溶剂的介电常数（25℃）

溶剂	介电常数 ε/F·m^{-1}	溶剂	介电常数 ε/F·m^{-1}
环已烷	2.01	乙酐	20.7
1,4-二氧六环	2.20	丙酮	20.7
四氯化碳	2.23	乙醇	24.33
苯	2.27	甲醇	32.63
甲苯	2.40	硝基苯	34.8
二硫化碳	2.60(20℃)	硝基甲烷	35.9
乙醚	4.24	N,N-二甲基甲酰胺	36.7
氯仿	4.8	乙腈	37.0
氯苯	5.63	乙二醇	37.7
乙酸乙酯	6.09	环丁砜	42.0
乙酸	6.15	二甲亚砜	46.7
四氢呋喃	7.6	甲酸	56.1
二氧化硫	14.1	重水	78.25
正丙醇	20.1	水	78.55

绝大部分 S_N1 反应，控速步骤都是由一中性分子离解成带电荷的正、负离子，过渡态也出现了部分电荷分离。



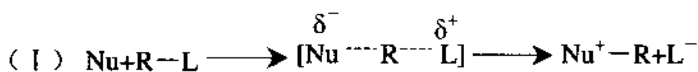
$$R—L \longrightarrow [\overset{\delta^+}{R}\cdots\overset{\delta^-}{L}] \longrightarrow R^+ + L^-$$

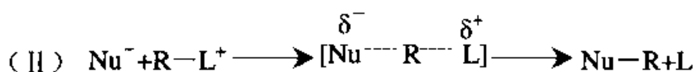
增加溶剂极性，可使过渡态以及中间体的溶剂化作用增加，碳正离子的稳定性增大，底物的离解速度加快。所以增加溶剂极性可以增大 S_N1 反应的速度。例如叔丁基溴的溶剂解反应，溶剂由乙醇变成水，反应速度明显增大，见表 5-3。

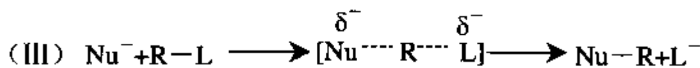
表 5-3 溶剂极性变化时叔丁基溴溶剂解相对速度的影响

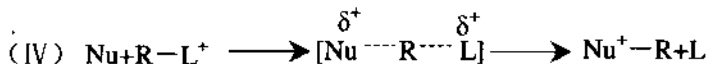
溶剂	相对速度（55℃）
C_2H_5OH	1
20%H_2O—80%C_2H_5OH	10
40%H_2O—60%C_2H_5OH	29
50%H_2O—50%C_2H_5OH	60
H_2O	1 200

溶剂对 S_N2 的影响要比 S_N1 复杂，因为 S_N2 反应的电荷变化情况要多一些，而溶剂对每一种情况的影响是不一样的。S_N2 反应的电荷变化类型归纳起来主要以下四种情况：









在Ⅰ中，由中性的反应物转变成离子型的产物，过渡态中有电荷产生，增加溶剂的极性，可使过渡态和产物更好地溶剂化，从而显著增加反应速度。

Ⅱ的情况与Ⅰ相反，增加溶剂的极性会使反应物更好地溶剂化，显著减慢反应速度。

在Ⅲ和Ⅳ中，反应前后电荷数相等，过渡态也没有新的电荷产生而只有电荷的分散，故溶剂对这样的反应影响比Ⅰ和Ⅱ小。由于过渡态的电荷比反应物分散，所以溶剂极性增加将使反应速度略有减小，而溶剂极性降低使反应速度略有增大。

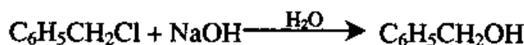
改变溶剂的极性不仅影响反应的速度，有时甚至可以改变反应历程。对于某些反应，增大溶剂极性可使反应历程由 S_N2 转变为 S_N1。

三、亲核取代反应在有机合成上的应用

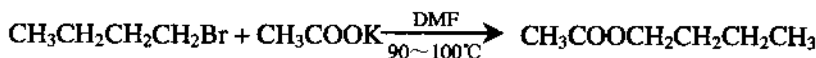
亲核取代反应在有机合成上的应用非常广泛，能用来形成 C—C、C—H、C—O、C—S、C—N、C—X 等键，从而合成烃、醇、醚、酮、酯、胺、腈、卤代烃等。

1. **形成 C—O 键**

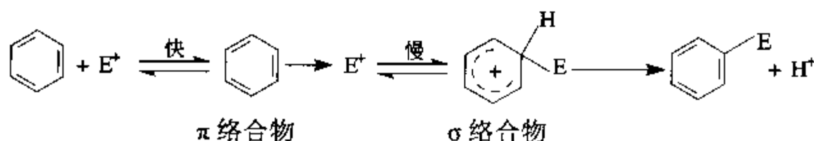
通过亲核原子为氧的亲核试剂与卤代烃作用，可形成 C—O 键，得到醇、醚、酯等。





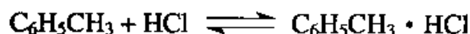


环氧化合物更容易发生亲核取代反应，生成醇、醚和酯。



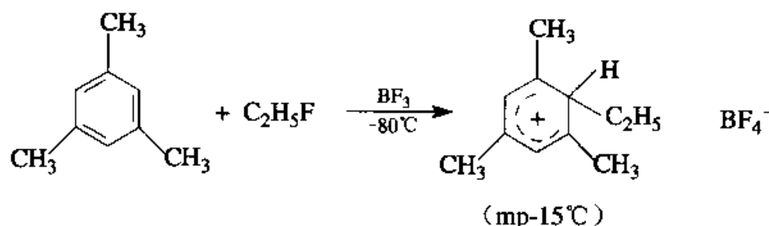
即：亲电试剂首先与苯环上的π电子相互作用，生成π络合物，π络合物中亲电试剂与苯环间只有微弱的作用，并没有生成新的共价键，苯环原有的结构仍然保持着，所以这一步的速度是快的。π络合物中E^+进一步与苯环的一个碳原子靠近并以σ键连接生成σ络合物，这个碳原子由sp^2杂化变为sp^3杂化，不再参与共轭，剩余的五个碳原子上分布着一个四电子的缺电子π键π_5^4，苯环原有的闭合共轭体系的稳定结构遭到破坏，所以σ络合物的生成是反应中最慢的一步，是控速步骤。σ络合物有两种可能的反应，一种是失去E^+回到原来的反应物，另一种是失去H^+得到产物，由于重新生成稳定的苯环结构，这一步的速度是快的。

π络合物的存在已经为一些实验所证实。例如：苯与碘生成棕色的π络合物，亦可与溴、卤化氢、Ag^+等生成π络合物。甲苯与氯化氢在-78℃下生成1∶1的π络合物。



若用氯化氘代替氯化氢，在相当长的时间内也未发现D与H的交换，说明亲电试剂并没有与环上任何一个碳原子键合，即未生成C—D键，所以不可能发生D与H的交换。

在Lewis酸存在下，亲电试剂与苯环作用，将得到另外一种中间体。如甲苯与HCl在$AlCl_3$存在下将得到绿色、能导电（说明有正、负离子存在）的溶液。如果用氯化氘代替氯化氢，D与苯环上的H迅速交换。这里存在的中间体即σ络合物，它是一种正离子，所以也叫芳正离子。很多σ络合物，例如最简单的芳正离子，均已被光谱实验所证实，有的已经分离出来。例如：



（mp-15℃）

在芳环的亲电取代历程中，对π络合物的生成及其重要性尚存有争议。事实上，或许有一些反应不经过π络合物的中间体，直接由芳烃和亲电试剂生成σ络合物，

也许有的实验（如苯用 Br_2—$FeCl_3$—CH_3NO_2 进行溴代）表明 π 络合物具有同 σ 络合物同等重要甚至比 σ 络合物更重要的地位。但是无论如何，π 络合物只是一种靠微弱作用力结合的中间体，其生成与分解都很快，而 σ 络合物则是反应历程的关键所在，因为只有通过它才能进行亲电取代，才能解释反应物的相对活性和取代基的定位效应。所以，在芳环上的亲电取代反应中，通常主要对 σ 络合物进行讨论，而不再考虑 π 络合物。

芳环上亲电取代反应的能量曲线如图 5-4 所示。

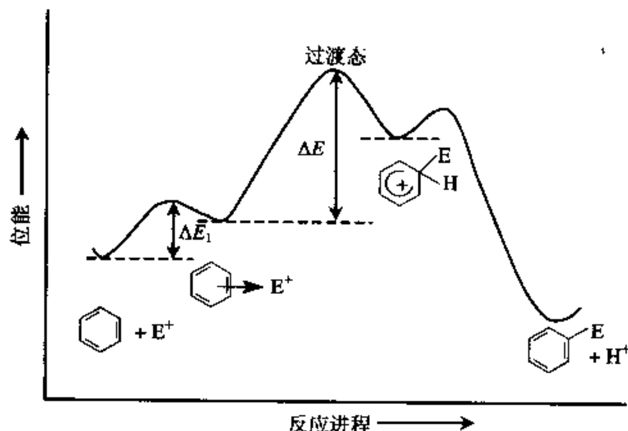


图 5-4　芳环上亲电取代反应的位能曲线

二、定位效应及反应活性

1. 邻对位定位基和间位定位基

一取代苯进行亲电取代时，取代基进入苯环的位置，主要取决于原有取代基的性质。于是将取代基分为两类：一类为邻对位定位基，它们将新的取代基引入其邻位和（或）对位；另一类为间位定位基，将新的取代基引入其间位。两类定位基列在表 5-4 中。

表 5-4　邻对位定位基和间位定位基

分类	邻对位定位基				间位定位基		
强度	最强	强	中	弱	弱	强	最强
取代基	$—O^-$	$—NR_2$	—OCOR	—NHCHO	—F	—COR,—CHO	$—\overset{+}{N}R_3$
		—NHR	—NHCOR	—Ar	—Cl,—Br,—I	$—CO_2R$,$—CONH_2$	
		$—NH_2$		—R	$—CH_2Cl$	$—CO_2H$,$—SO_3H$	$—\overset{+}{N}H_3$
		—OR		$—CH=CH_2$	$—CH=CHCO_2H$	—CN,$—NO_2$	
		—OH			$—CH=CHNO_2$	$—CF_3$,$—CCl_3$	
性质	活化基				钝化基		

（1）邻对位定位基。

—O^-，由于氧原子上带有负电荷，具有强的+I 和+C 效应，对苯环有很强的致活作用，是最强的邻对位定位基。

—NR_2、—NHR、—NH_2、—OR、—OH、—OCOR、—NHCOR 等，这些基团具有的效应是-I 和+C，且+C＞-I，总的结果使苯环上电子云密度增加，是活化苯环的邻对位定位基。

—R 等，烷基都具有+I 效应，除叔烷基外还有+C 效应，增加了苯环上的电子云密度，活化了苯环，且为邻对位定位基。不同类型烷基的致活作用大小顺序为：CH_3＞伯烷基＞仲烷基＞叔烷基，这是由+C 效应大小决定的。

—F、—Cl、—Br、—I、—CH=$CHCO_2H$、—CH=$CHNO_2$ 等，这些基团也具有-I 和+C 效应，但是-I＞+C，所以使苯环上电子云密度降低，对苯环起钝化作用。但在亲电取代反应中，动态共轭效应起了决定性的作用，在邻、对位上发生取代，生成的σ络合物比间位的要稳定，所以是邻对位定位基。

（2）间位定位基。

—$\overset{+}{N}R_3$、—$\overset{+}{N}H_3$、—CCl_3、—CF_3 等，它们没有共轭效应，只有很强的-I 效应，显著降低了苯环上的电子云密度，而且使邻对位上的电子云密度比间位上降低很多，所以这些基团使苯环钝化且为间位定位基。

—COR、—CHO、—CO_2R、—$CONH_2$、—CO_2H、—SO_3H、—CN、—NO_2 等，这些基团表现为-I 和-C 效应，使苯环上电子云密度显著降低，邻对位上降低得更多，所以也是使苯环钝化的间位定位基。

2. 分速度因素

为了定量表示取代基的定位效应，引入了分速度因素这个概念。分速度因素指的是进行亲电取代时，一取代苯的苯环上一个指定位置的反应速度与苯环上的一个位置反应速度的比值。一取代苯邻、间、对位分速度因素的计算公式为：

$$f_o = \frac{k_{Ph-Y}/2}{k_{Ph-H}/6} \times Z_o$$

$$f_m = \frac{k_{Ph-Y}/2}{k_{Ph-H}/6} \times Z_m$$

$$f_p = \frac{k_{Ph-Y}/1}{k_{Ph-H}/6} \times Z_p$$

式中，k_{Ph-Y} 和 k_{Ph-H} 分别为在同样条件下一取代苯（Ph—Y）和苯（Ph—H）进行取代反应时的反应速度。因为苯环上有六个氢可以被取代，所以苯的反应速度要除以6，同理一取代苯中有两个邻位、两个间位和一个对位，所以一取代苯邻、间、对位的反应速度要分别除以 2、2、1。Z_o、Z_m、Z_p 分别是一取代苯的再取代产物中邻、

取代反应，位置选择性也比较低。总之，选择性是由反应本身决定的，它既取决于环上原有的取代基，又取决于亲电试剂。

3. **影响邻、对位取代产物比例的因素**

从反应几率看，一取代苯的亲电取代反应，邻位和对位产物之比应为 2∶1，但实验结果并非如此，因为它还受到下列诸因素的影响。

（1）空间效应。

亲电试剂和苯环上原有取代基的体积越大，邻/对位产物之比越小。例如不同的烷基苯硝化产物的情况为：

		Ph—CH_3	Ph—C_2H_5	Ph—$CH(CH_3)_2$	Ph—$C(CH_3)_3$
产物(%)	o-	58.45	45.0	30.0	15.8
	p-	37.15	48	62.3	72.7

甲苯用 R—X 进行烷基化时，产物随 R 基的变化如下：

	R=	CH_3—	C_2H_5—	$(CH_3)_2CH$—	$(CH_3)_3C$—
产物(%)	o-	53.8	45.0	37.5	0
	p-	28.8	25.0	32.7	93

（2）电子效应。

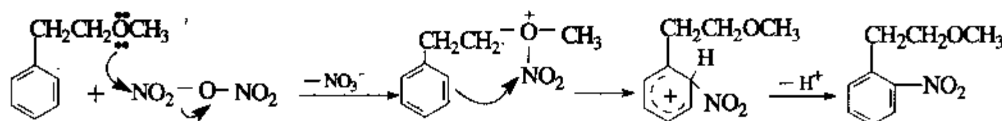
对诱导效应来说，随着距离的增大，诱导效应很快减弱，故对苯环的邻位影响更大；对共轭效应来说，吸电子的共轭效应对邻位取代有利，供电子的共轭效应则有利于对位取代。卤苯的硝化反应，若从空间效应来考虑，由氟到碘邻位产物应逐渐减少。而实际情况却正好相反：氟苯 12%、氯苯 30%、溴苯 38%、碘苯 41%。这是由卤原子的-I 效应决定的，从氟到碘，-I 效应越来越弱，造成邻位上电子云密度越来越大，所以，邻位产物增加。

（3）亲电试剂的活性。

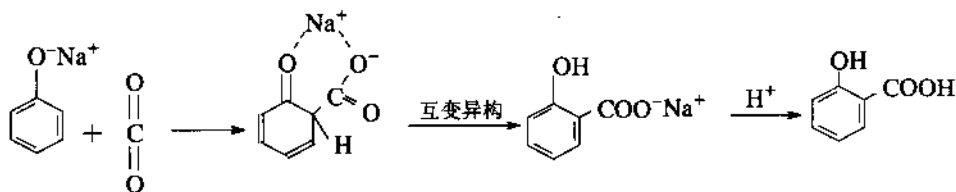
亲电试剂活性高，其位置选择性低；亲电试剂活性低，其位置选择性高。

（4）试剂与苯环上原有基团相互作用。

某些时候亲电试剂与苯环上原有基团发生相互作用生成活性中间体或络合物，则会使邻位产物显著增多，甚至成为主产物。例如 1-苯基-2-甲氧基乙烷用混酸硝化时邻位 30%，对位 59%；而在 CH_3CN 中用 N_2O_5 硝化时邻位 69%，对位 28%。邻位产物增多的原因，被认为是通过下列历程实现的：



Kolbe-Schmitt 反应，即水杨酸的制备，是经由一个邻位络合物的过程：



（5）溶剂效应。

亲电取代反应通常在溶剂中完成，溶剂对反应的影响在某些例子中是已知的。例如，取代苯在硝基甲烷中的氯代反应，得到大量的对位异构体，因为亲电试剂被溶剂化后体积变大，阻碍了在邻位上的进攻。

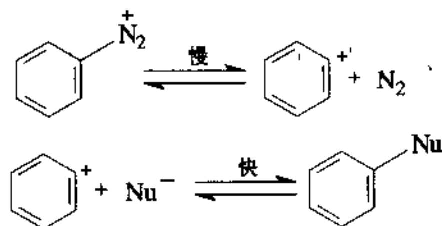
三、芳环上的亲核取代反应

芳环上也可发生亲核取代反应，但比较困难，需要具有一定结构的底物，或特定的试剂，或强烈的条件。这是因为芳环上分布着π电子云，不利于富电子的亲核试剂接近，且芳基负离子不稳定，不易生成。例如氯苯与NaOH在常压下煮沸几天，也不发生反应。

芳环上的亲核取代反应，主要有S_N1历程、S_N2历程和苯炔历程三种。

1. S_N1历程

按S_N1历程进行的反应很少，即使是非常活泼的芳基卤化物，也未发现过S_N1历程的反应，但重氮盐的取代反应则被认为是按S_N1历程进行的。S_N1历程为：



重氮盐首先分解产生芳基正离子，但其正电荷处在sp^2杂化轨道，不能与苯环的π轨道发生共轭，所以很不稳定，这一步反应是慢的，是控速步骤，随后非常活泼的芳正离子很快与亲核试剂反应生成产物。重氮盐之所以能够分解成很不稳定的芳基正离子，是由于—N_2^+是一个很容易离去的集团，且其离去后形成稳定的N_2分子。

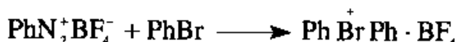
支持这一历程的证据是：

①动力学研究结果表明，反应速率是一级的，只与重氮盐的浓度有关，与亲核试剂的浓度无关。

②用$Ph—^{15}N^+\equiv N$作为反应物，在重氮盐未完全分解之前进行回收，发现的重

氮盐不仅包括 Ph—$^{15}N^+$≡N，而且包括 Ph—N^+≡^{15}N，说明第一步键的离解是可逆的。

③重氮苯氟硼酸盐在溴苯中分解，可得高价溴化物。



④在重氮盐水解过程中加入 Cl^-，则有芳基氯生成，但 Cl^-的加入并不影响反应速度。

⑤苯环上带有供电子基团时，有利于—N_2^+带着一对电子离去，同时，对于芳基正离子也能起到稳定作用，故有利于反应的进行。相反，当环上有吸电子基团时，不利于亲核取代反应的进行。

2. S_N2 历程（加成—消除历程）

亲核试剂先同芳环加成，然后消去一个取代基完成亲核取代反应，反应分两步进行：

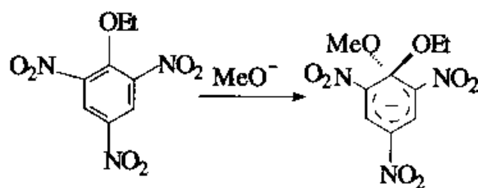


这个历程同饱和碳原子上的亲核取代反应相似，由于是芳香族的 S_N2 反应，因此，有人称之为 S_NAr2 历程。

支持这一历程的证据是：

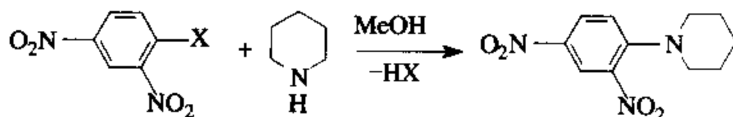
①反应是二级反应，$v=k[ArZ][Nu:^-]$。

②与饱和碳原子的 S_N2 反应不同的是，反应经由一个碳负离子中间体，而非过渡态，该中间体在特定条件下非常稳定，已被分离出来。



（深紫色的盐）

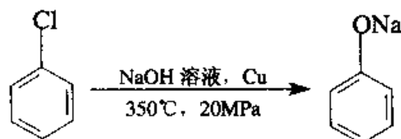
③反应：

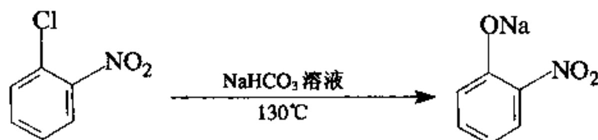


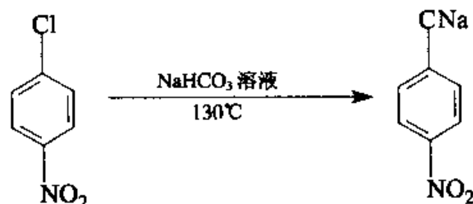
当 X=Cl、Br、I 时，相对反应速度为 4.3、4.3、1，这也表明控制反应速度的一步不包括 C—X 键的断裂，反应是分两步进行的。否则，由于 Cl、Br、I 作为离去基团的难易程度不同，反应速度将出现较大的差别。当 X=F 时其相对于 I 的反应速

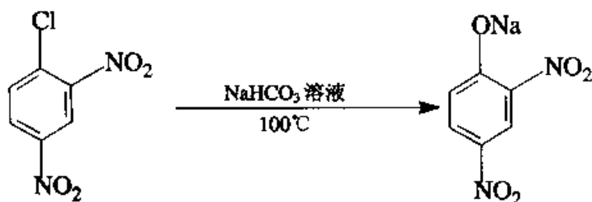
度是 3 300，这是由于 F 的–I 效应远远强于 Cl、Br、I，所以能增加碳负离子中间体的稳定性，使反应容易进行。

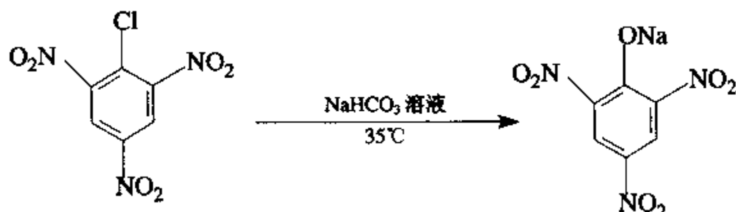
按 S_N2 历程进行的亲核取代反应，当环上有吸电子基，尤其在离去基团的邻、对位时，使反应加速，有供电子基时则反应受阻。因为邻、对位的吸电子基，通过共轭效应使与离去基团直接相连的碳原子上电子云密度降低，有利于亲核试剂的进攻，同时，也有利于碳负离子中间体的稳定。例如，下面的取代氯苯，随邻、对位上硝基数目的增加，反应越来越容易。

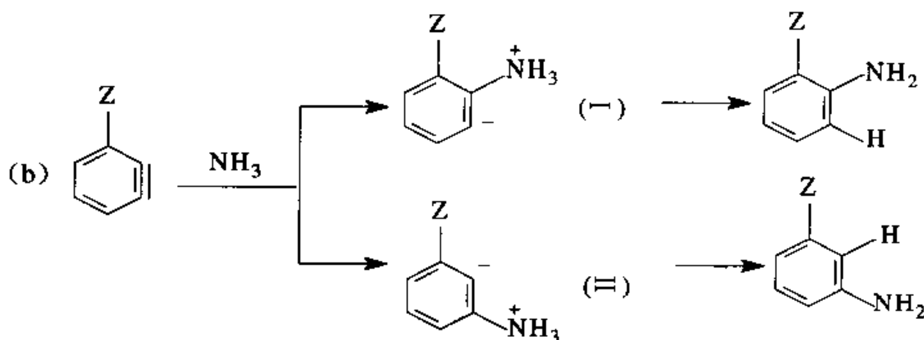




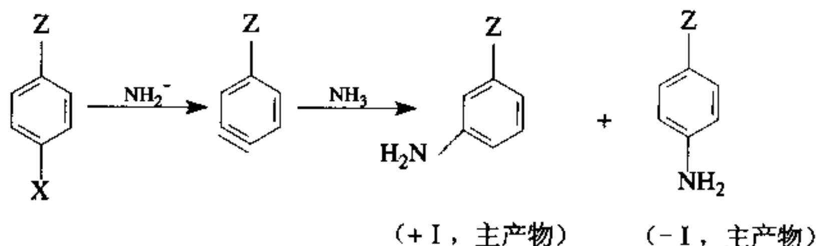




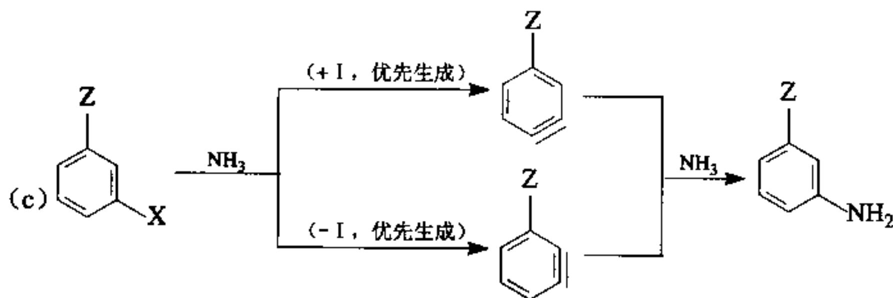




当Z具有+I效应时，（Ⅰ）的负电荷离Z较远，稳定，故邻位产物为主产物；当Z具有-I效应时，（Ⅱ）的负电荷离Z较近，稳定，故间位产物为主产物。



这里的讨论与（a）是一样的，读者可以自己来验证。



间二取代苯，可以生成两种不同的苯炔，在两种情况下，都要消去酸性较强的氢。当Z具有+I效应时，其对位氢酸性较强，容易消去，反之，则是邻位氢酸性较强，容易消去。至于氨对苯炔的加成，与（a）、（b）里讨论的一致。

参考文献

[1] 高等有机化学导论编写组. 高等有机化学导论. 华中师范大学出版，1993

[2] 韩士田等. 有机化学选论. 河北科学技术出版社，2001

[3] 恽魁宏等. 高等有机化学. 高等教育出版社，1995

[4] 邢其毅等. 基础有机化学. 高等教育出版社，2000

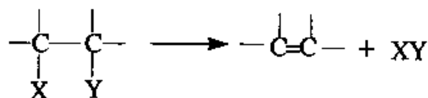
第六章　消去反应

消去反应(Elimination)是指在化合物分子中消除一个小分子的反应。根据被消去的两个原子或原子团的相对位置，可将消去反应分为：

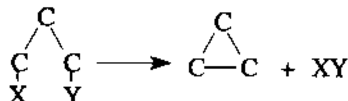
1. **α-消去反应**　在同一个碳原子上消去两个原子或原子团，得到卡宾（碳烯）。



2. **β-消去反应**　被消去的两个原子或原子团在相邻的两个原子上，消去结果生成含不饱和键的化合物。因为β-消去反应是最普通的反应，一般所说消去反应就是指β-消去而言，因此β-字常省略。



3. **γ-消去反应**　被消去的两个原子或原子团在1,3-碳原子上，得到三元环。



由于β-消去反应最常见且也最重要，所以，本章主要讨论β-消去反应，对热消去反应亦作简单介绍。

第一节　β-消去反应

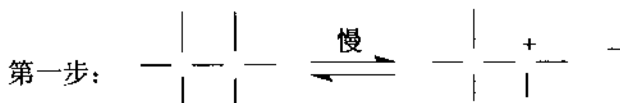
一、β-消去反应历程

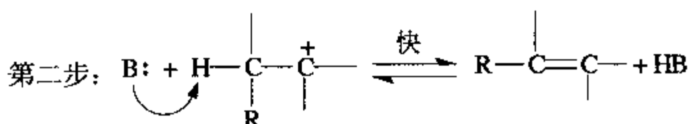
在气相中进行的β-消去反应可能是通过环状过渡态进行的，也可能是自由基反应。在溶液中进行的消去反应为离子型反应。根据共价键的破裂和生成的次序，可

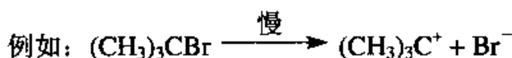
按历程把离子型消去反应分为三类，即 E1、E2 和 E1CB 三种历程。

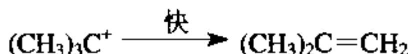
1. 单分子消去反应历程

单分子消去反应历程分两步：第一步，反应物在溶剂等作用下，碳原子和离去基团之间的共价键异裂生成活性中间体碳正离子；第二步，碱性试剂进攻碳正离子的 β-H 原子并夺取之，碳正离子生成烯烃。

第一步：

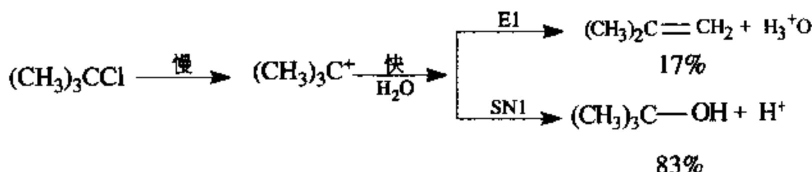
第二步：

例如：

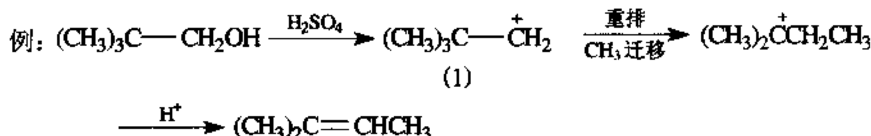


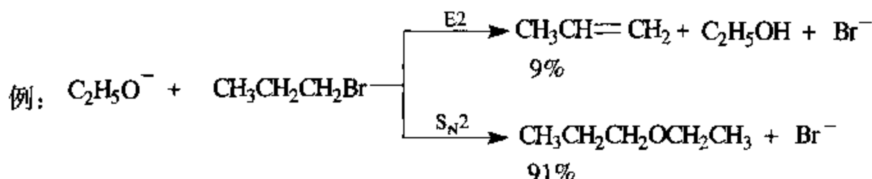
离去基 X 的离去由于涉及到共价键的异裂，因而能量较高，是一个慢步骤，是反应速度的决定步骤；第二步是 β 氢原子给予试剂 B（碱）或其他质子接受者，是一个快步骤。因此反应速度不依赖于碱性试剂 B 的浓度，仅与反应物本身浓度有关。动力学上是一级反应，$v=k$[反应物]。决定反应速度的步骤是一个单分子参与的反应，所以称它为单分子消去反应，用 E1 表示（E 表示消除反应，是消除 Elimination 的字头，“1”代表单分子）。

从 E1 历程可以看到，它经过了和 S_N1 相同的碳正离子历程，因此，S_N1 和 E1 是一对竞争反应。例如：叔丁基氯在 25℃时溶于 80%的含水乙醇中，E1 和 S_N1 产物如下：



E1 和 S_N1 一样，生成的碳正离子可以发生重排，形成更稳定的碳正离子。

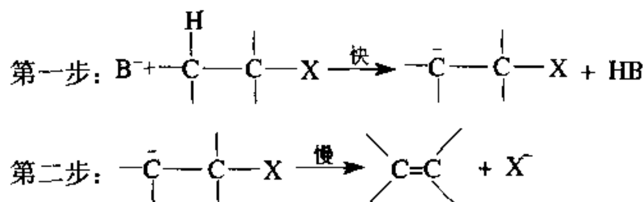




实验证明伯卤代烷、季铵盐等在强碱作用下发生的消除反应主要按 E2 历程进行。

3. E1CB 历程

E1CB 历程分两步完成，第一步是 β 位的 C—H 键断裂形成碳负离子中间体，第二步是离去基团以负离子形式离去形成 π 键，完成反应。

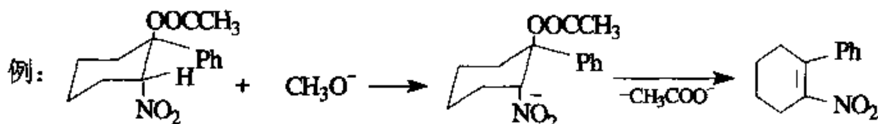


E1CB 这一名称，是来源于碳负离子中间体为被作用物的共轭碱，而且共轭碱失去离去基团生成 π 键这一步是决定反应速度的步骤，此步反应为单分子反应，因此称为共轭碱单分子消去历程，简称 E1CB 历程。

有下列结构特征的化合物易发生 E1CB 历程消除反应。

（1）在 β 碳原子上连有吸电子基团。因为吸引电子的原子团位于 β 碳原子上时，使 β 碳原子上连有的氢原子的酸性增强，有利于质子转移给碱，并且使形成的碳负离子稳定。

（2）C—X 键不容易离解，即 C—X 键在质子转移以前不发生破裂。

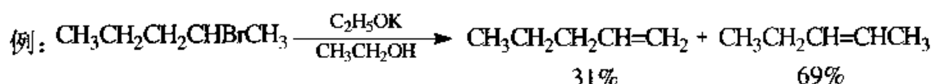


二、消去反应的取向

某一化合物在消除反应过程中有可能生成两种不同结构的烯烃时，则消去反应的趋向规律及影响消去反应取向的因素是一个很重要的问题。在有机化学中，我们已学过消除反应取向的两个经验规则，即查依采夫（Saytzeff）规则和霍夫曼(Hofmann)规则。

1. Saytzeff 规则

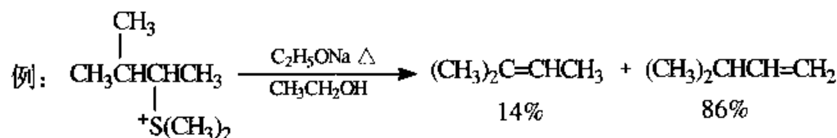
仲卤代烷、叔卤代烷脱去卤化氢，醇脱水反应中，所生成的烯烃都遵守查依采夫规则，即主要产物为双键碳原子上烃基最多的烯烃。



这个规则是 Saytzeff 于 1875 年提出的，我们称它为 Saytzeff 规则。研究发现，磺酸烷基酯的消去反应一般情况下也遵循 Saytzeff 规则。

2. Hofmann 规则

在被消除的原子或原子团带正电荷时，如季铵碱或锍碱加热发生的消去反应，遵从霍夫曼规则，即消去反应的主要产物是在双键碳原子上连有烃基数目最少的烯烃。



这一规则是 Hofmann 在 19 世纪后期发现的，称为 Hofmann 规则。

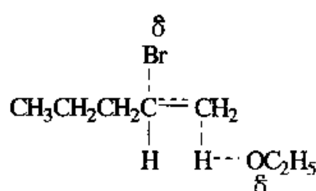
3. 两种规则的解释

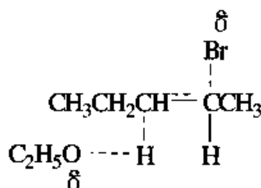
在 E1 历程中被消去的原子或原子团 X 首先异裂分离出去，此步发生于生成新的双键之前，因此决定消除反应方向的因素是在第二步——碳正离子转化为烯烃的一步，是两个或三个可能生成的烯烃的稳定性，在此情况下，遵从查依采夫规则。

为什么双键碳原子上连有烃基越多的烯烃越稳定呢？

这可以从烃基的超共轭效应来解释。如 2-溴戊烷脱溴化氢的反应，1-戊烯占 31%，2-戊烯占 69%。因为 2-戊烯 $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$ 有 5 个 C—H σ 键与双键中的 π 键形成超共轭，而 1—戊烯 $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ 有 2 个 C—H σ 键与双键中的 π 键形成超共轭，故 2—戊烯比 1—戊烯稳定，2—戊烯的产量高。

E2 反应的择向则与其过渡态的形成及稳定性紧密相关。在完全协同的 E2 反应中，过渡态已具有部分双键的性质。因此，在产物中能使烯烃稳定的因素，也可以使其相应的过渡态稳定。如下式中过渡态（Ⅱ）比过渡态（Ⅰ）有较大的超共轭效应，生成（Ⅱ）所需的活化能低，所以消除反应的主要产物是由过渡态（Ⅱ）得到的 $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$，即遵从查依采夫规则的产物。

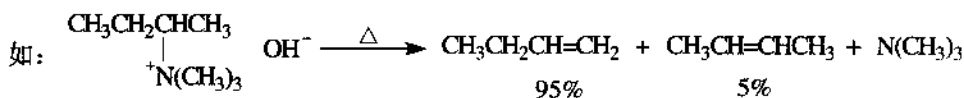




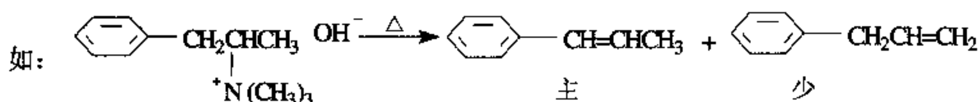
（Ⅰ）　　　　　　（Ⅱ）

超共轭效应的大小不仅决定了消除反应的取向，也决定了消除反应中卤代烷或醇的相对活性，卤代烷或醇对 E1、E2 反应的活性次序都是 3°＞2°＞1°。

Hofmann 规则的解释，由于带正电荷的原子团的强有力的吸电子诱导效应（–I）对于两个 β 碳原子上的作用是等同的，使 β 碳原子上的氢原子具有相同的质子化能力，但连在 β 碳原子上的烃基的给电子诱导效应（+I）又使 β 碳原子上的氢原子的质子化能力降低。因此，连有烃基最少的碳原子上的氢原子质子化趋势大，换句话说此氢原子的酸性较大。所以首先由此 β 碳原子上消除一个氢原子，而得到遵从霍夫曼规则的产物。

如：

如果在 β 碳原子上连有强有力的吸电子基团，如 C—OR，—NO_2，—SO_2R，—CN，—C_6H_5 等，则遵从查依采夫规则。

如：

进一步研究发现，消去反应的取向还与离去基团的性质、进攻试剂碱的体积的大小有关（表 6-1）。

表 6-1　某些 E2 消除的产物比

作用物 $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(X)CH_3$		碱	溶剂	烯的组成（%）		
				1-己烯	2-己烯	
					反	顺
X =	I	CH_3O	CH_3OH	19	63	18
	Cl	CH_3O	CH_3OH	33	50	17
	F	CH_3O^-	CH_3OH	69	21	9
	I	$(CH_3)_3CO^-$	$(CH_3)_3COH$	78	15	7
	Cl	$(CH_3)_3CO^-$	$(CH_3)_3COH$	91	5	4
	F	$(CH_3)_3CO^-$	$(CH_3)_3COH$	97	1	1

总结：

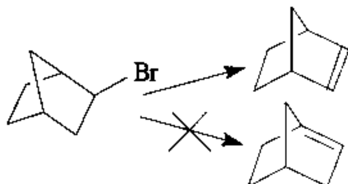
（1）E1 历程：由卤代烃等发生消除生成烯烃，产物的稳定性起决定作用，遵从查依采夫规则。

（2）E2 历程：卤代烃等发生消除生成烯，产物的稳定性起决定作用，亦遵从查依采夫规则。

（3）E2 历程：当被消除的原子团 X 为带正电荷的原子团时，则遵从霍夫曼规则，是诱导效应起主导作用。但当 β 碳原子上存在强吸引电子的原子团时，则遵从查依采夫规则。

此外在消除反应中形成双键的方向有另外一些规则。

（1）不管是哪一种反应历程，形成的双键不能位于桥头碳原子上（除非当环很大时）。



另外有些化合物不能发生消除反应，这一规则称为布瑞特定则。



（2）不管是哪一种反应历程，如果在发生消除反应的化合物的分子中已有双键（C=C 或 C=O）存在，并且和新形成的双键共轭，则此种共轭产物占优势。

三、消去反应的立体化学

由于 E1 历程的中间体是平面构型的碳正离子，顺式消去与反式消去都容易发生，所以通常没有立体选择性。

在 E2 历程的消去反应中，假定 X 为离去基，由于 α-C—X 键和 β-C—H 键逐渐变弱，两个碳原子的成键轨道由 sp^3 杂化逐渐变到 sp^2 杂化，最后 C—X 和 C—H 键完全断裂，两个 p 轨道完全平行重叠生成 π 键，整个过程几乎是协同进行的。

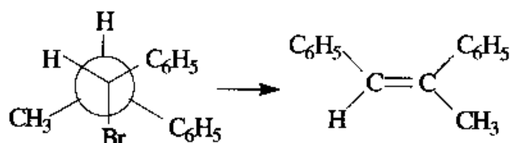
如果 β-H 和 X 在同一边发生消去反应，则为顺式消去（简称为 syn 消去）。

如果 β-H 和 X 在异边发生消去反应，则为反式消去（简称为 anti 消去）。

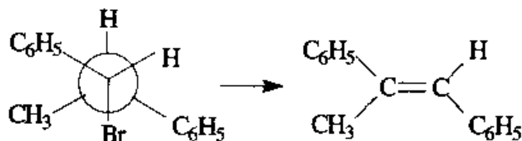
许多实验事实说明，E2 反应多数是反式消除的。

例如：1,2-二苯基-1-溴丙烷，含有两个手性中心，有两对对映体。在消除 HBr 的 E2 反应中，一对对映体只产生顺式烯烃，而另一对对映体只产生反式烯烃。

其中（1R，2R）异构体或它的对映体（1S，2S）消除后得到的是顺式烯烃。

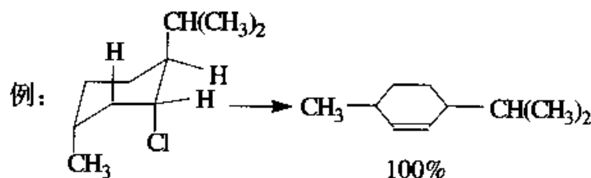


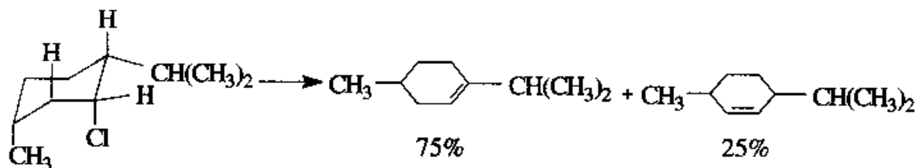
而（1R，2S）异构体及其对映体（1S，2R）得到反式烯烃。



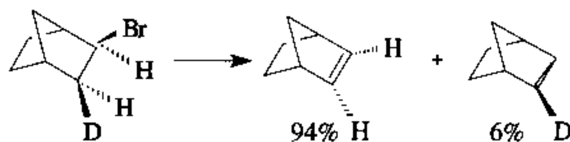
对于脂环化合物的 E2 消去反应，只有当两个被消去的原子或基团都处于直立键位置（反式，对位交叉构象）时，才能顺利发生消去。两个处于平伏键（反式）位置的取代基一般不能引起双分子消去，顺式化合物（其中一个为直立键，一个为平伏键）消去的反应很难发生。

例：





在 E2 反应中，虽然反式消去极为普遍，但顺式消去也存在。当 C—H 键和 C—X 键不能处于反式共平面构象时，则消去反应可能按顺式消去进行。例如，氘化的原菠烷基溴用碱处理得到 94%的顺式消去产物。



当顺式氢比反式氢活泼时，顺式消去占优势。例如

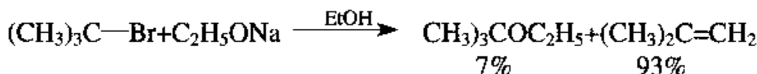
α 碳或 β 碳原子上连有 Ar 及 C=C 时，不论是 E1 或 E2 历程，都使反应速度增加。在 β 碳原子上连有吸引电子的原子或基团时，如 Br、Cl、T_S、NO_2、CN、SR 等都使 E2 消去反应速度增加。

2. 进攻试剂的影响

在 E1 与 S_N1 反应中，决定反应速度的步骤是碳正离子的生成，进攻试剂的影响不大；试剂碱性强弱对 E2 影响很大，其碱性越强，愈容易夺取 β-H 原子，故愈有利于 E2 反应。

例如：$(CH_3)_3C—Br+C_2H_5OH \longrightarrow (CH_3)_3COC_2H_5+(CH_3)_2C{=}CH_2$

81%　　19%

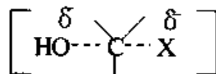


由此例看出，试剂的碱性增强，消去产物比例明显增加。

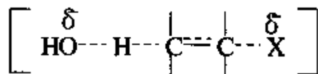
弱碱性的亲核试剂有利于 S_N2 反应。例如 I^-和 CH_3COO^-为弱碱，但为强亲核试剂，这类试剂不发生 E2 反应而发生 S_N2 反应。当我们将伯卤代烷或仲卤代烷用 NaOH 水解制醇时，由于 OH^-既是一个强碱又是一个强亲核试剂，因此取代反应和消除反应同时发生，得到醇和烯的混合物。当我们改用弱碱乙酸盐时，因乙酸根离子为弱碱，却是一个强亲核试剂，因此只发生 S_N2 反应，将卤代烷转变成乙酸酯，再将得到的乙酸酯水解得到醇。

3. 溶剂的影响

如果只是从反应速度决定步骤来考虑，亲核取代反应历程和 β 消去反应历程有着共同之处。S_N1 和 E1 具有共同的反应速度决定步骤，都是形成碳正离子这一步，所以它们具有相似的溶剂化效应。S_N2 和 E2 反应中，由试剂到离去基团的电子转移情况是相似的，不同的是 S_N2 和 E2 的过渡态的电荷分散程度不同，S_N2 的过渡状态的电荷分散在三个原子上，E2 的过渡状态的电荷分散在五个原子上，因而在 E2 的过渡状态中电荷分散程度大于 S_N2 的过渡状态中电荷分散程度。



S_N2 过渡态



E2 过渡态

当溶剂极性增大时，由于它有利于电荷集中而不利于电荷分散，因此 S_N2 产物相应增加。所以碱的水溶液有利于 S_N2 历程，形成取代产物，碱的醇溶液则有利于 E2 历程，形成烯。

4. 温度的影响

在消去反应过程中，需要断裂 C—H 键，故消去反应所需的活化能较取代反应高，因此，提高温度可提高消去反应产物的比例。如醇在酸性条件下脱水，在较低

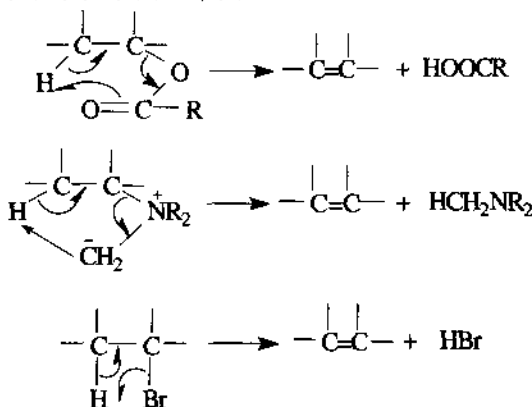
温度下生成取代产物醚，而在较高温度时，则生成消去产物烯。

第二节 热消去反应

有一些类型化合物在加热时发生消去反应，不需要其他试剂的作用，是单分子反应，这种类型的反应常在气相进行，称为热消去反应。

一、热消去反应历程

热消去反应历程经过环状过渡态，被消去的两个原子或基团在它们离开的同时而彼此形成新键，这种消去必定为顺式消去，在反应过程中形成四元、五元或六元环状过渡态，在这个过渡态中，成环的四个或五个原子位于同一平面。但在六元环状过渡态中的六个原子不位于同一平面。



热消去反应历程的特点：

（1）动力学研究此类反应为一级反应。

（2）反应为顺式消去，只有在 β 碳原子上有顺式氢原子时，消除反应才能发生。

（3）不发生重排。

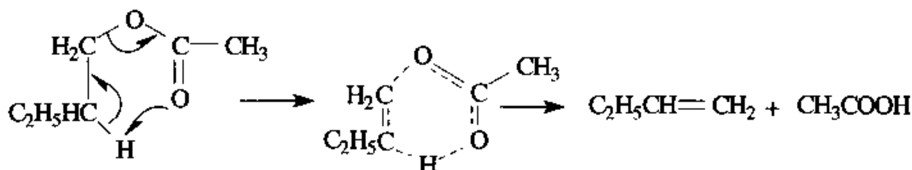
二、几个典型的热消去反应

1．羧酸酯的热消去

羧酸酯的热消去反应在较高温度下进行。常用的羧酸酯为醋酸酯，它是一个气

相反应，不用溶剂，不需要酸催化，产率较高，产物较容易纯化，不发生双键移位和碳胳重排。

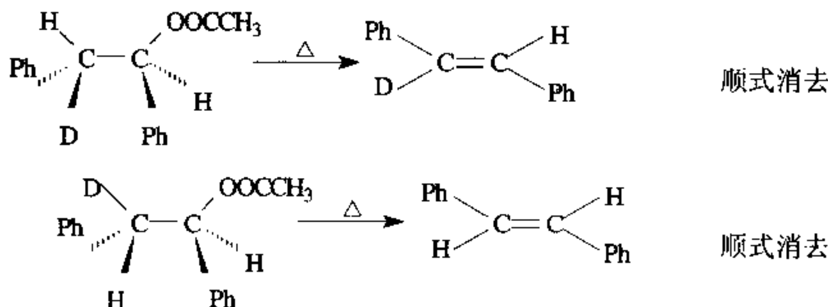
羧酸酯的热消去反应的环状过渡态一般由 6 个原子组成，只有当被离去的基团处于顺式时，才形成碳—碳双键。



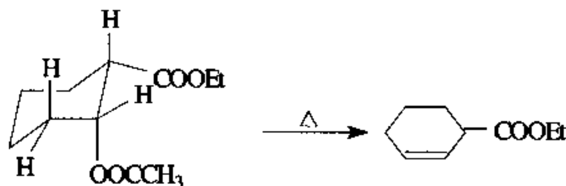
六个原子环状过渡态

消去的立体化学：为顺式消去。

例：1-乙酰氧基-2-氘-1,2-二苯基乙烷消去反应。

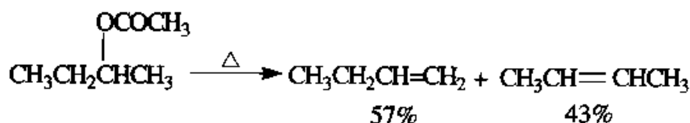


环状化合物的热消去也是顺式消去。



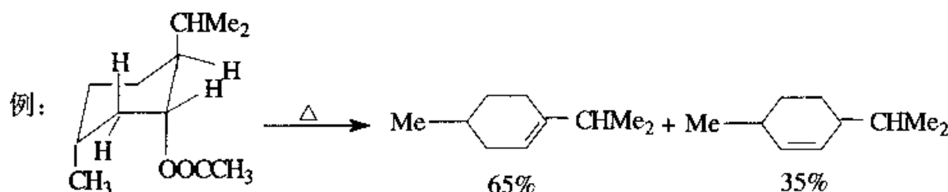
化合物中被消除的原子团 CH_3COO^-位于直立键，不能与 COOEt 原子团相连的碳原子形成双键，虽然形成的双键和 COOEt 原子团共轭，因为这个碳原子上没有和 CH_3COO^-原子团处于同侧的平伏键，所以只能和另一个碳原子上的与 CH_3COO^-位于同侧的平伏键上的氢原子共同消去而形成双键。

消去方向：链状的羧酸酯热消去主要遵从 Hofmann 规则。



环状的羧酸酯热消去主要遵从 Saytzeff 规则。

例：

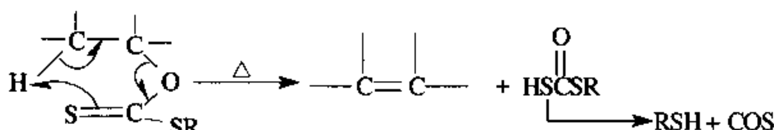


2. 黄原酸酯的热消去

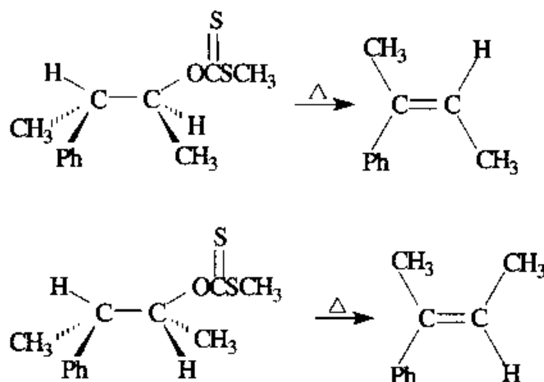
黄原酸酯热分解得到烯、硫醇及 COS 的反应称为楚加耶夫反应。

黄原酸酯是用醇和 NaOH 及 CS_2 作用形成 ROCSSNa，再用 CH_3I 处理得到。因此楚加耶夫反应是将醇变为烯的特殊反应。其优点是醇脱水时不发生重排，那些用醇直接制烯发生重排的反应，可用楚加耶夫反应来避免重排发生。

历程：黄原酸酯的热消去反应经过六元环状过渡态。



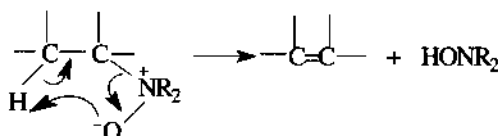
消去反应的立体化学：主要为顺式消去。例：



3. 叔胺氧化物的热消去

叔胺氧化物的热消去反应称为考普反应，这个反应通常将胺和氧化剂混合，不需要离析胺氧化物，反应条件较温和，很少发生副反应，形成的烯类不发生重排。

历程：这个反应为五元环状过渡态。



第七章　加成反应

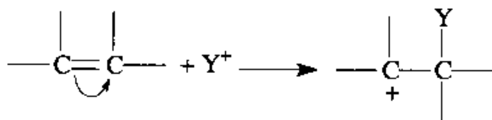
第一节　加成反应的概念和分类

凡有机化合物中的重键与其他试剂反应而变为比较饱和或完全饱和键的反应，称为加成反应（Addition reaction）。加成反应可分为两类：一是由相同原子所组成的重键的加成反应，主要为碳—碳双键及叁键；一是由相异原子组成的重键的加成反应，如 C=O 及 C=N 等。前者的重键由两相同原子所组成，无极性；而后者因重键上相异原子的电负性不同，产生显著极性。故二者的反应机理并不完全相同。根据反应历程，加成反应又可分为离子型加成、自由基加成和协同加成三类。离子型加成又可分为亲电加成和亲核加成两类。本章主要讨论亲电加成和亲核加成反应。

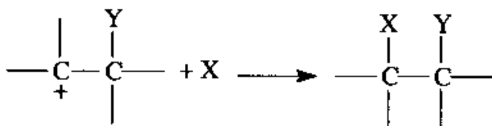
第二节　亲电加成反应

在决定反应速度的步骤中，由亲电试剂进攻而进行的加成反应称为亲电加成反应。碳—碳不饱和键中 π 键较弱，所以它们很容易和缺电子的亲电试剂进行反应。烯烃和亲电试剂加成时反应历程如下：

第一步



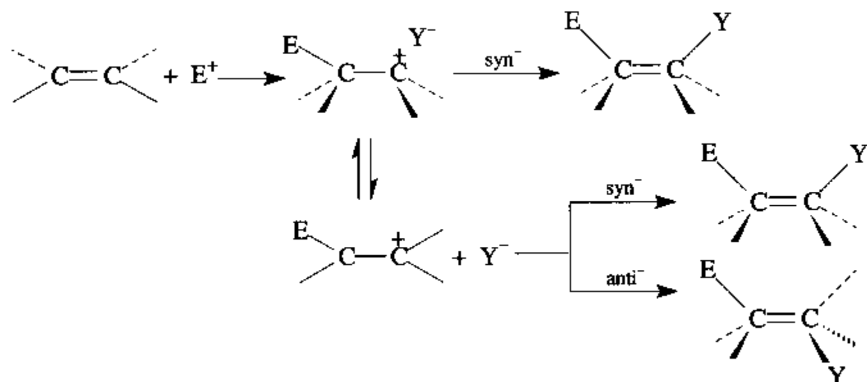
第二步



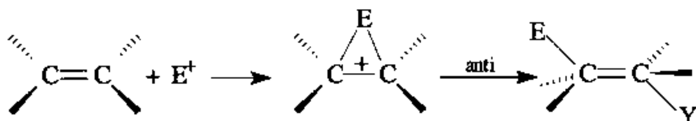
进攻试剂可以是正离子，也可以是偶极或诱导偶极带正电荷的一端，反应第二步为负离子和正离子结合得到最终产物。除上述机理外，根据亲电试剂的性质还可

有下列三种历程：

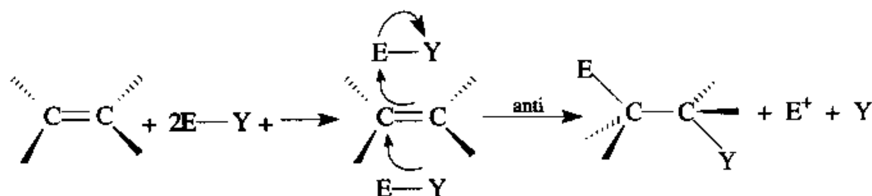
（1）离子对和碳正离子历程：



（2）环状正离子历程：



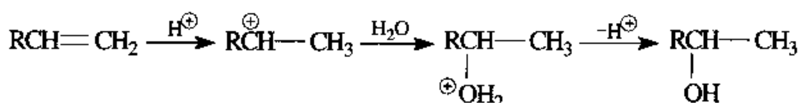
（3）三分子加成历程：



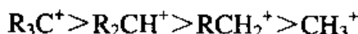
以上三种历程这里不再详述。

一、烯烃酸催化水化反应

烯烃在酸性催化剂的存在下与水加成生成醇是一个经典的有机反应，实际应用很重要。加成方向遵从马尔科夫尼科夫（Markovnikov）规则：不对称烯烃与不对称试剂，如水、卤化氢等加成时，氢原子加到含氢较多的双键碳原子上，负性基团，如氢氧根负离子、卤负离子等加到含氢较少的双健碳原子上。反应首先生成碳正离子中间体，进而与水分子结合生成醇：

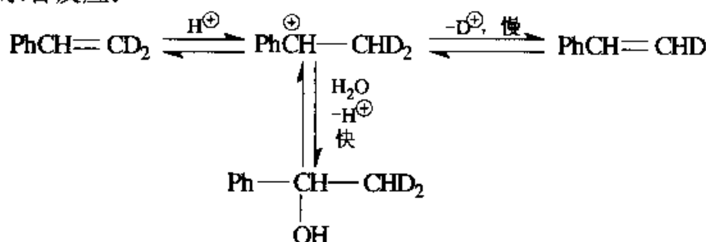


这种位置选择性是由其加成机理决定的。加成是分步进行的，首先是氢离子进攻碳一碳双键，形成碳正离子中间体，这一步是慢反应，是反应的决定步骤。由于两个双键碳原子选择正电荷的能力不一样，因此，氢离子选择进攻负电荷较多的碳原子，形成碳氢键，同时生成一个较为稳定的碳正离子，然后是负离子与碳正离子结合形成产物。碳正离子的稳定性顺序为：

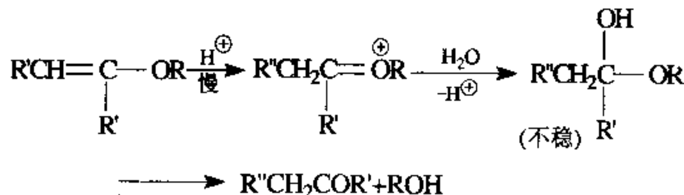


$$R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+ > CH_3^+$$

实验证明，若双键碳上连有供电子取代基时，会使水合反应速度加快。在含氧酸中，烯烃可溶解，形成含氧酸酯，反应是可逆的，中间体可以追踪。对于简单烯烃还存在一个困难，就是不宜用谱图法追踪反应的进行，为此大部分研究工作都是用共轭烯烃。例如，用苯乙烯进行机理研究较为方便。下面是用苯乙烯的二氘标记物所进行的水合反应：

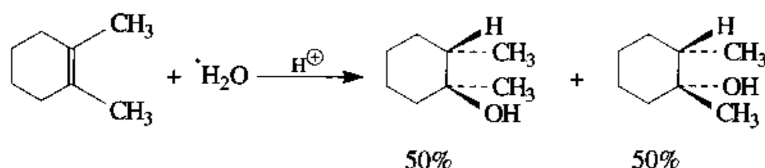


上述反应是可逆的，苯环上有斥电子取代基时，反应速度加快；溶液中有了醇时，能生成醚的副产物；同位素交换反应发生在碳正离子生成之后。实验得到的这些结果都符合决定速度的是质子化，并生成碳正离子中间体的机理。同样，在 2-甲基丙烯和 2,3-二甲基-2-丁烯等非共轭烯烃中，所观测到的一般酸催化作用和溶剂同位素效应的数据也符合速度控制步骤是质子化作用的机理。给电子基在 C=C 上使水合反应速度加快，丙烯比乙烯水合反应快，异丁烯水合反应速度更快。对乙烯基醚在酸性溶液中的水合反应的研究表明，最初的加成物不稳定并分解成羰基化合物和醇。动力学结果表明：水化过程是决定速度的步骤。



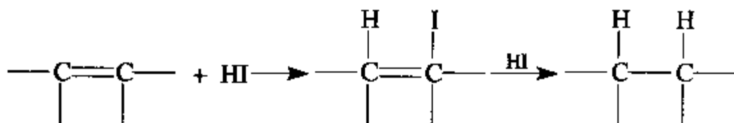
水合反应的立体选择性很差。例如 1,2-二甲基环己烯水合时，产物中顺式加成

产物和反式加成产物的比例相等:



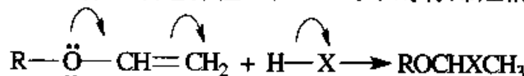
二、烯烃与卤化氢的反应

碳—碳重键加卤化氢是有机合成中形成碳卤键的重要方法。可以用 HX 作为加成试剂直接加卤化氢，也可以使重键先硼氢化再卤化而间接加卤化氢。碳—碳双键直接加卤化氢是典型的亲电加成反应。不同卤化氢的活性顺序是 HI＞HBr＞HCl。应用最多的是加 HBr 和 HCl。加 HI 的反应虽然很容易，但因 HI 具有还原性，如果 HI 过量，得到的不是碘代烃，而是双键的加氢产物。

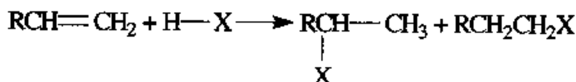


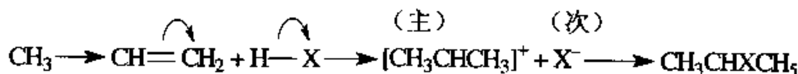
浓氢碘酸或氢溴酸都能与双键加成，浓盐酸则比较困难。在实施烯烃与 HX 的加成反应时，一般不使用 HX 的水溶液。这一方面是因为卤化氢水溶液活性较小，另一方面是为避免烯烃和水的副反应。通常是把卤化氢溶于醋酸，再与烯烃相混合，或者直接把卤化氢通入烯烃，以烯烃本身作溶剂。加溴化氢一般在室温下进行，加氯化氢常需加热，或加些 $AlCl_3$ 催化。

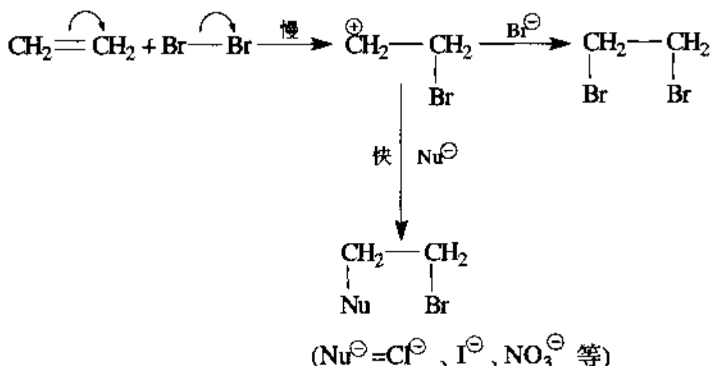
烯烃与卤化氢的加成有区域选择性，即 HX 对不对称烯烃的加成符合马氏规则。



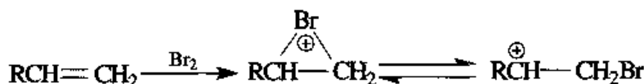
事实上，碳—碳双键的加成方向决定于两种可能活性中间体的相对稳定性，反应总是主要朝形成较为稳定的那种中间体的方向进行。马氏规则包含在这一普遍规律之中。



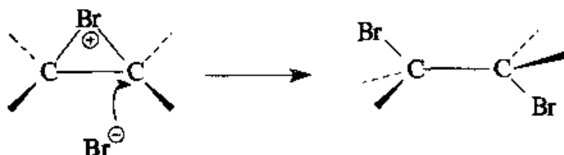




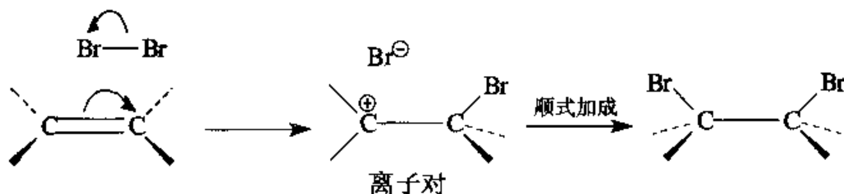
对烯烃加卤素的立体化学，实验结果的理论解释，一般认为反应中环状正离子的生成是主要的，同时还有部分开放型碳正离子生成。



卤负离子从背后进攻环状（桥式）正离子，发生亲核性开环作用，结果生成反式加成产物。

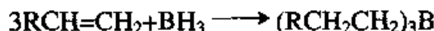


在生成溴鎓正离子的同时，所得开放式碳正离子既可发生顺式加成，又可发生反式加成。如果中间体主要是以离子对存在，那么，顺式加成有可能成为主要产物。



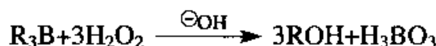
四、其他亲电加成反应

硼氢化反应是指烯烃与甲硼烷或取代的甲硼烷的反应，这是1957年由布朗（H.C. Brown）发现的反应。反应中由硼烷提供B—H键的加成，故称硼氢化反应：

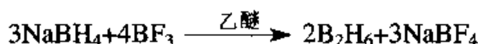


$$3RCH{=}CH_2+BH_3 \longrightarrow (RCH_2CH_2)_3B$$

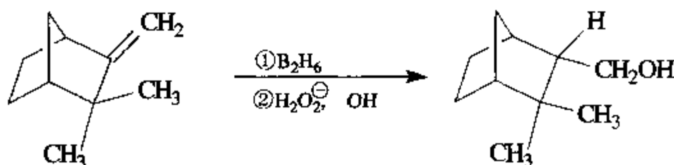
该反应是制备醇的重要方法，因三烃基硼烷经氧化水解可得到醇。



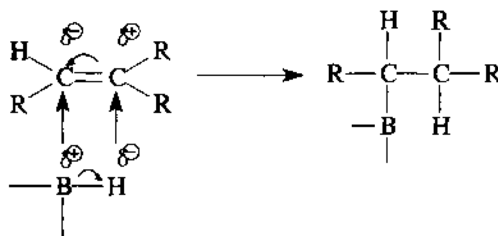
由于甲硼烷非常活泼，反应中一旦生成就变成二聚体，所以硼氢化反应中实际上使用的是乙硼烷。乙硼烷是由硼氢化钠与三氟化硼反应制得：



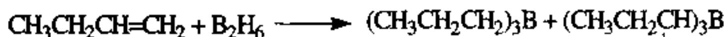
乙硼烷一旦生成立即与烯烃进行反应，就可以得到硼氢化产物，再经氧化水解后得到反马氏醇。



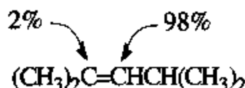
硼氢化反应是高度区域选择性反应。

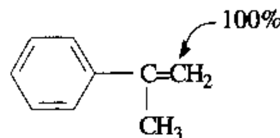


硼原子加在含氢较多的双键碳原子上。不论从电子效应或立体效应都有利于硼原子进攻取代基较少的双键碳原子，从电子效应看，由于B—H键的极化，使得硼原子必然加在烃基取代较少的双键碳原子上。

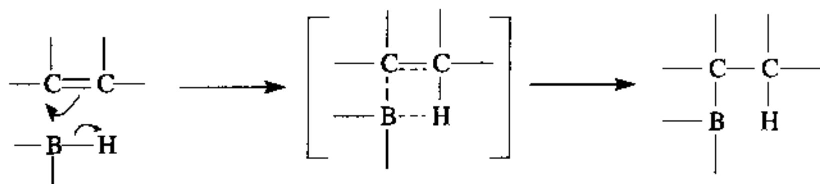




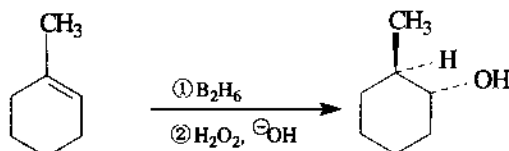




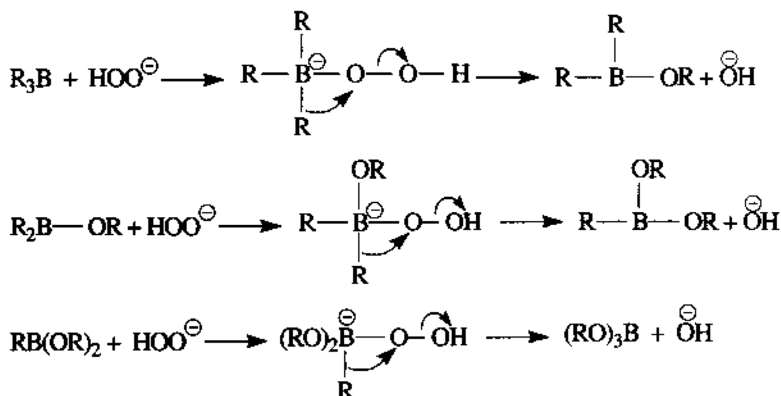
硼氢化反应为一步反应。反应结果生成顺式加成产物，中间经过一个由四原子组成的环状过渡态：



所以，硼氢化反应的立体化学是顺式加成，这样，加成更有利于从位阻小的一面进攻，通过加成和氧化生成醇。



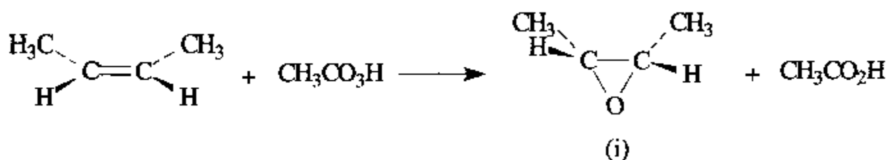
有机硼氧化成醇是硼氢化反应的一个重要应用，其氧化机理大致为：



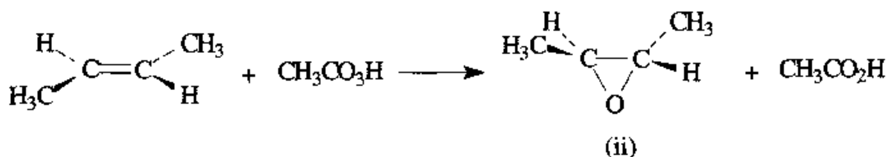
氧化时 RO—B 键被水解，结果生成了醇。氧化历程涉及到一系列的烃基从 B 原子转移到 O 原子上，烃基都是带着电子对转移的，总的立体化学结果等于把 C—B 键氧化且烃基构型不变，再根据硼氢化的区域选择规律，就可以预测到硼氢化和氧化所得醇的结构和构型。

五、烯烃亲电加成反应的立体化学

亲电试剂 E—Nu 与双键加成时，试剂的两部分 E^+和 Nu^-可以从反应物的的同侧或异侧加到双键上。当试剂的两部分加到分子的同侧时叫做顺式加成（syn-addition）：

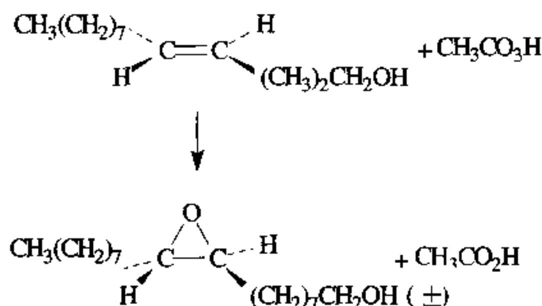


(i)

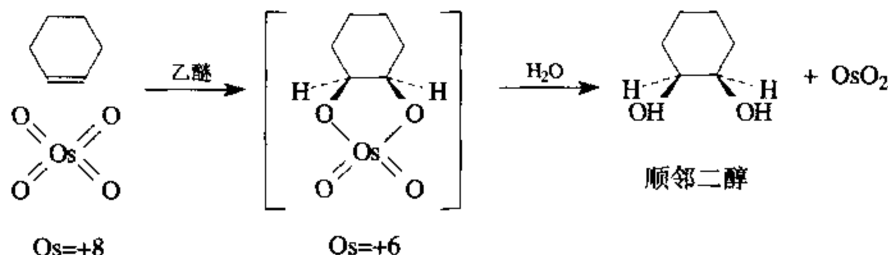


(ii)

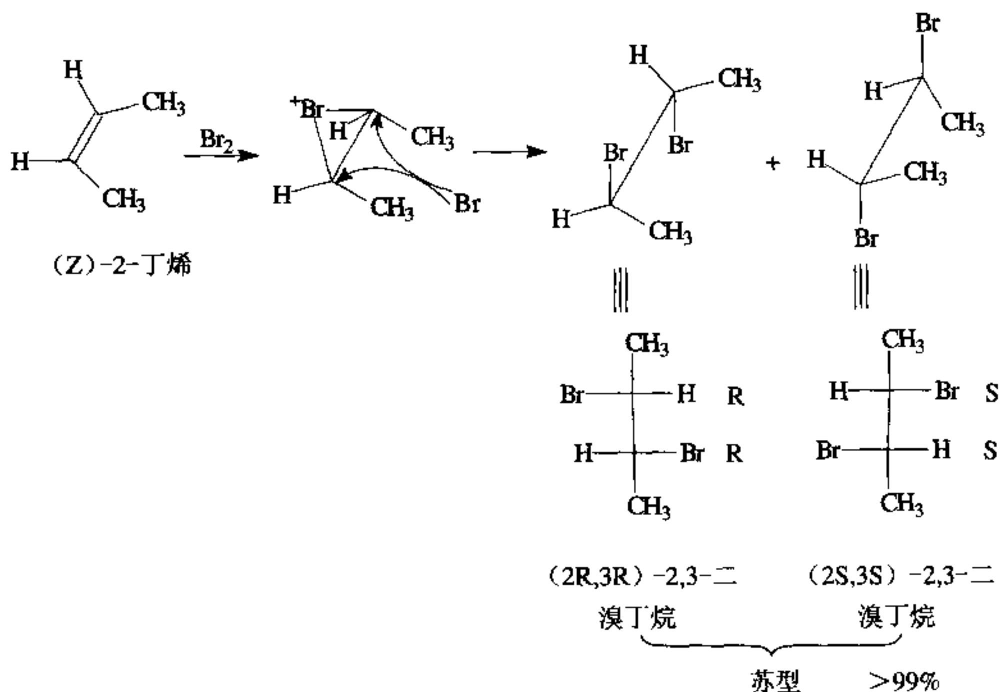
环氧化反应是立体专一性反应（stereospecific reaction）。如顺-2-丁烯环氧化只得到立体专一的顺式加成产物（i），而反-2-丁烯环氧化产物得到（ii），选向性为 100%。环氧化产物中环碳原子为手性碳则得到一对外消旋体，如：



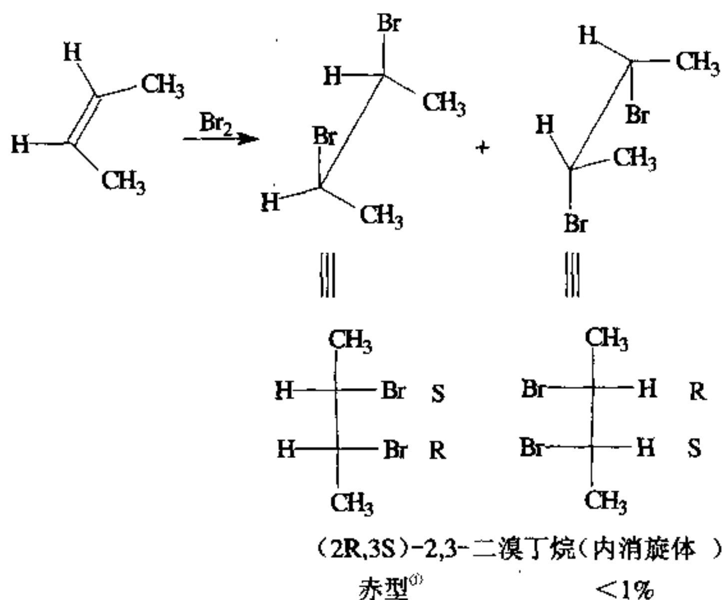
用四氧化锇（OsO_4）在非水溶剂如乙醚、四氢呋喃中也能将烯烃氧化为顺式加成的邻二醇。



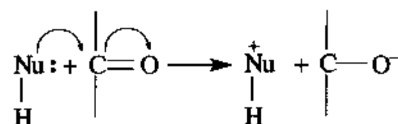
所谓立体选择性反应（stereoselective reaction）是指一个反应可能产生几个立体异构式（如顺式加成产物与反式加成产物），而主要得到其中一个立体异构体（或一对对映体），这种反应称为立体选择性反应。溴与烯烃的加成是立体选择的反式加成反应。如溴与（Z）-2-丁烯加成，得到>99%的一对苏型外消旋体（D1）。



如反应是顺式加成则得到以下产物:



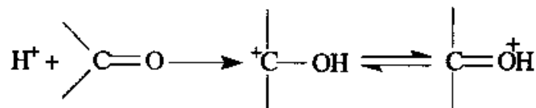
可用下列简单的通式来表示羰基的亲核加成：



若向体系中加入碱B：，则生成了亲核性更强的：Nu^-。



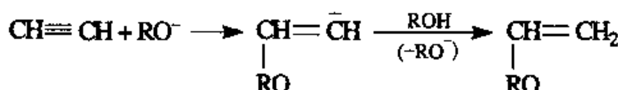
所以羰基的亲核加成可以被碱所催化。如果向体系中加入酸，使C=O中氧原子质子化：



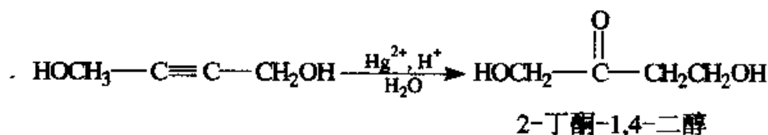
质子化的衍生物可以显著提高羰基碳原子上的亲电性，大大增强了羰基的活性，所以羰基加成反应也可以被酸催化。

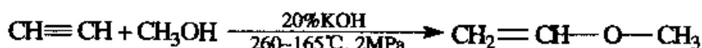
一、炔烃的亲核加成反应

碳碳叁键通常比双键更容易被亲核试剂进攻。对此一种解释是：碳碳叁键（sp杂化）间键的距离较短，叁键中的电子被束缚得比双键（sp^2杂化）中的紧，不易被亲电试剂进攻，但炔烃比烯烃较易进行亲核加成反应。炔烃能和多种强亲核试剂（如HCN、R—OH、RCOOH等）发生加成反应：



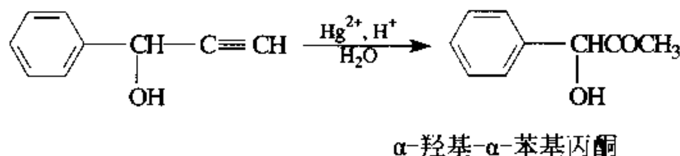
若使用弱的亲核试剂则需加入催化剂。





炔烃在汞盐和硫酸存在下也可以水合。叁键加水先生成烯醇，然后自行重排成醛或酮。其实，只有乙炔水合生成的是醛——乙醛，其他炔水合都生成酮。因叁键加水符合马氏规则，末端炔烃的水合产物总是甲基酮。炔烃的这种水合反应，叫做

库切洛夫（KyqepoB）反应，是由炔烃制备醛、酮的一种方法。乙炔水合反应条件温和（70~90℃），乙醛收率也高，但汞催化剂有毒，且反应介质对设备有腐蚀性，故正在逐渐被其他生产方法所代替。炔烃水合在生产实际中，也用于一些合成中间体的制备。例如，在麻黄素的合成中间体3-羟基-3-苯基丙酮，由3-羟基-3-苯基丙炔水合得可到：



α-羟基-α-苯基丙酮

二、醛酮的亲核加成反应

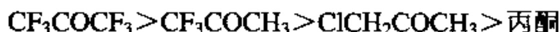
1. 羰基的结构与反应活性

由于醛、酮中的羰基呈高度的极化状态，羰基碳原子上带有部分正电荷，氧原子上则带有部分负电荷。带负电荷的氧比带正电荷的碳要稳定得多，因此羰基的反应首先是亲核试剂（Nu）进攻羰基中正电性的碳原子。进攻试剂可以是带负电荷（或带有未共用电子对）的氧原子、氮原子、碳原子、氢原子等，所以醛、酮的亲核加成有氧亲核反应、氮亲核反应与碳亲核反应等。

人们研究了醛、酮的大量反应，发现不同的醛、酮对同一亲核试剂反应性能有很大差别，即不同的醛、酮其羰基的反应活性差别很大。影响羰基活性的主要因素有取代基的诱导效应、共轭效应及空间效应等。

（1）取代基诱导效应与共轭效应的影响。

在醛、酮的亲核加成反应中，负性的亲核试剂（$:Nu^-$）对羰基碳原子的进攻是决定反应速度的步骤，所以羰基的反应活性主要取决于羰基碳原子上的正电荷量，羰基碳原子上的正电荷量愈大，亲核加成反应则愈容易进行。羰基上连有吸引电子（具有-I、-C效应）的原子或基团，使亲核加成反应速度增加；连有给电子（具有+I、+C效应）的原子或基团，则由于降低了羰基碳原子上的正电荷量，使醛、酮羰基的活性减小。连有芳基的醛、酮比连有烷基的醛、醛活性要小，这首先是由于芳基与羰基有共轭效应，使醛、酮稳定，亲核加成的结果使共轭体系遭到削弱或破坏，使产物的稳定性反而比原来的反应物低。再者，芳基的给电子共轭效应（+C）使电子云向羰基转移，降低了羰基碳原子上的正电荷量，从而使亲核试剂不易进攻。吸电子基对羰基活性的影响：



$$CF_3COCF_3 > CF_3COCH_3 > ClCH_2COCH_3 > \text{丙酮}$$

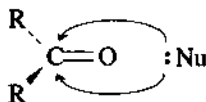
（2）空间效应的影响。

空间效应对醛、酮羰基的反应活性也产生很大影响。醛、酮羰基所连接的基团空间位阻或空间张力愈大，则羰基的反应活性愈小。这一方面是由于大的位阻会阻碍亲核试剂的进攻；另一方面醛、酮羰基碳原子为 sp^2 杂化，键角为 120°，而加成产物中原羰基碳原子变成了 sp^3 杂化，键角接近 109°28′，基团体积大，加成后必然张力增加也大，使亲核加成难以发生。六甲基丙酮（$Me_3C—CO—CMe_3$）就是因为空间效应太大，很难进行亲核加成反应。常见醛酮的反应活性：



2. 羰基加成反应的立体化学

在羰基的亲核加成反应中，亲核试剂进攻羰基的方向受到羰基碳原于所连原子或基团的大小、性质和空间取向的制约。这样就提出了羰基加成反应的立体定向问题。大量的实验事实证明，当羰基两边的空间条件相同时，亲核试剂从羰基所在平面的上方和下方进攻羰基的几率是相等的；当羰基两边的空间条件不相同时，亲核试剂更容易从位阻较小的一面接近羰基，进而发生反应，并成为主要产物。

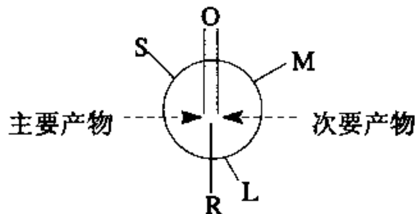


下面从两个方面来讨论羰基加成反应的立体化学。

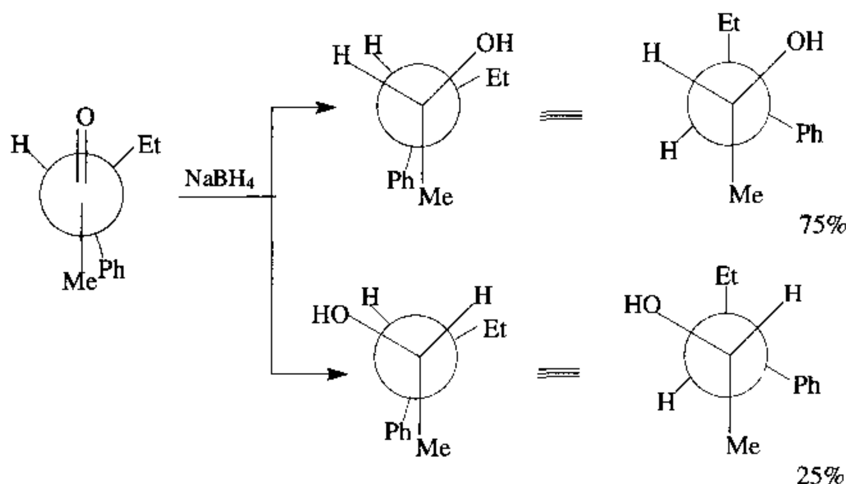
（1）α-碳为手性碳原子的醛、酮羰基加成的立体化学。

关于羰基与手性碳原子相连的醛、酮，其加成的立体化学， Cram 及 Cornforth 等人作了大量的研究工作，提出了 Cram 规则与 Cornforth 规则，这两个经验规则的中心思想是：反应中亲核试剂总是优先从空间阻碍较小的方向进攻羰基，对应于这种加成的反应物优势构象所导致的产物为主要产物。

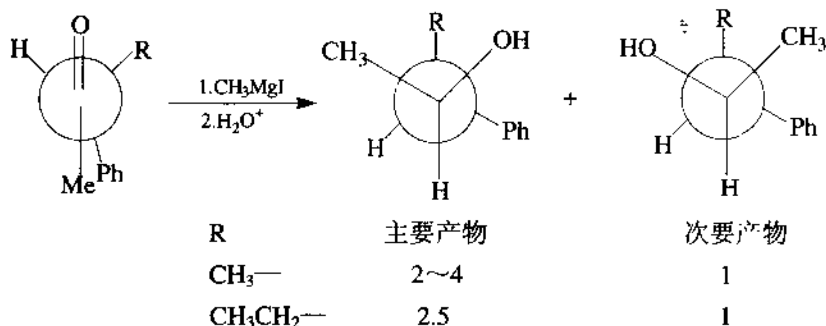
①Cram 规则一：如果醛、酮的羰基与手性碳原子直接相连，手性碳原子上所连接的另外三个基团分别以 L（大）、M（中）、S（小）表示，假定作用物起反应时的构象是羰基处在 M 和 S 之间，Nu^-优先从位阻小的 S 一边进攻羰基，这样生成的产物为主要产物。



例如，用硼氢化钠还原 3-苯基-2-戊酮：

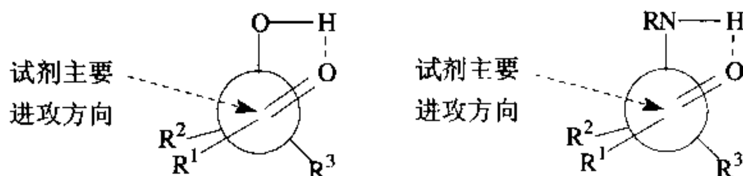


醛、酮与格氏试剂的加成也遵守 Cram 规则。如：

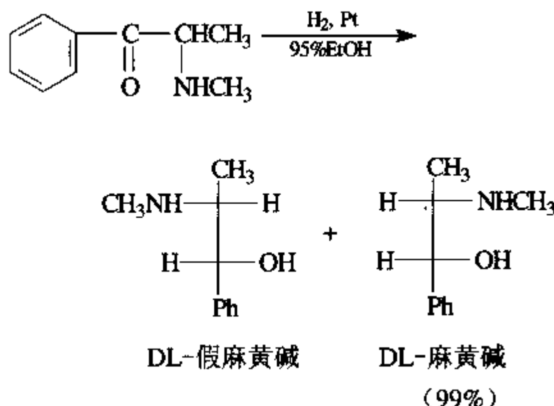


R	主要产物	次要产物
CH_3—	2～4	1
CH_3CH_2—	2.5	1

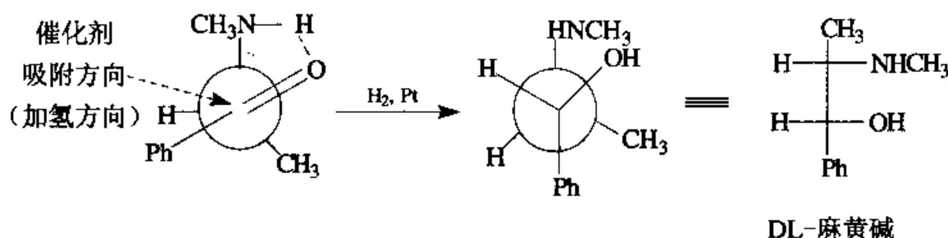
②Cram 规则二：当醛、酮的手性碳原子上结合了一个羟基或氨基等可以和羰基氧原子形成氢键的基团时，Nu^-将从含氢键的环空间阻碍较小的一边进攻羰基，这样的加成产物为主要产物。



这里假定 $R^2<R^3$。例如，α-甲氨基苯丙酮含有一个手性的 α-碳原子，用催化氢化还原时，得到近 90%的 DL-麻黄碱。

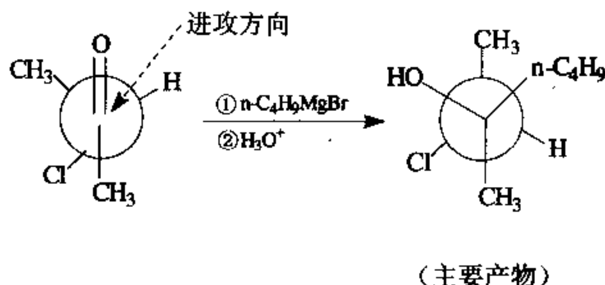


这是由于催化剂倾向于在空间障碍较小的氢原子一边吸附反应物分子，故导致H_2由这个方向对羰基加成。



③Cornforth 规则：当酮的α-手性碳原子上连有卤原子时，羰基加成则遵守 Cornforth 规则。由于卤原子和羰基氧原子的电负性都很大，都带有部分负电荷，它们之间相互排斥的结果使卤原子与羰基处于对位交叉位置。反应时试剂从空间阻碍较小的一边进攻。

例如：

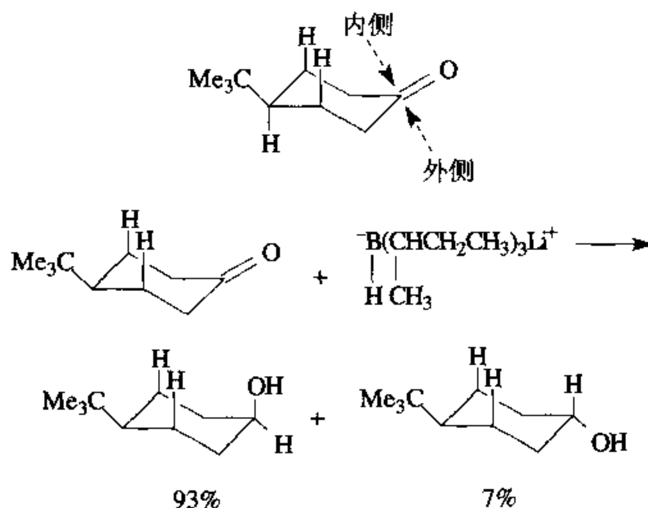


（主要产物）

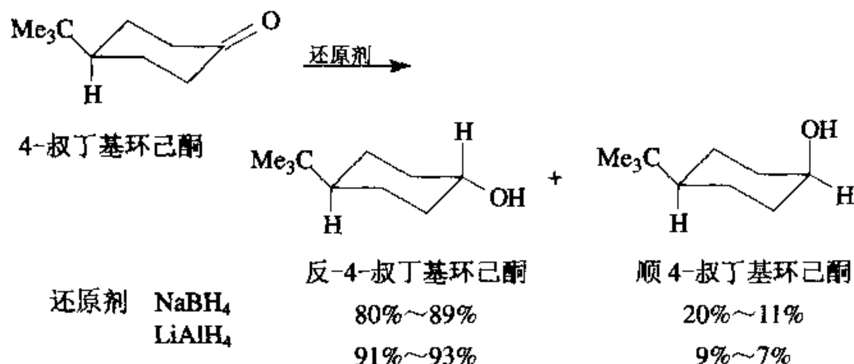
（2）非对称环酮羰基加成反应的立体化学。

环酮被还原成二级醇的反应是研究得比较清楚的反应，其立体化学的规律性比较明显。对于取代环己酮的还原反应研究得较多，如在叔丁基环己酮分子中，根据

构象分析可知，体积大的4-叔丁基只能以e键与环相连，环也不能翻转，3,5位上的氢原子对亲核试剂的接近有一定的阻碍作用，造成羰基的内侧比外侧拥挤，体积大的试剂更容易从外侧进攻，生成羟基处于a键的醇。



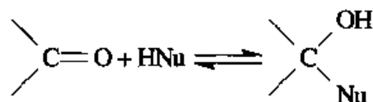
当用体积小的试剂如$NaBH_4$、$LiAlH_4$还原4-叔丁基环己酮时，主要产物则为羟基处于e键的反式醇。



还原剂	反-4-叔丁基环己酮	顺4-叔丁基环己酮
$NaBH_4$	80%～89%	20%～11%
$LiAlH_4$	91%～93%	9%～7%

3. 简单的亲核加成反应

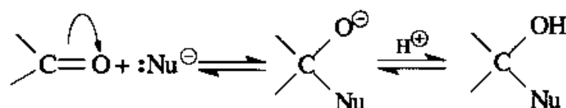
我们首先讨论亲核试剂对羰基的简单加成反应：



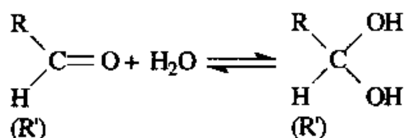
这类加成反应与前面讨论过的 >C=C< 双键的加成有两个重要方面的不同。第一，>C=O 发生亲核加成反应；>C=C< 为亲电加成反应，只有在特殊情况下，才能发生亲核加成反应。第二，亲核试剂总是加在羰基的碳上，质子与氧结合，而没有加成的双重方向问题。

（1）加水、氢氰酸和亚硫酸氢钠。

醛、酮的羰基与这些试剂的反应都是平衡反应，平衡位置与醛、酮的结构和试剂的亲核性有关。



醛和某些酮溶于水时迅速建立下列平衡：



羰基化合物中羰基的活性随着其所连基团吸电性的增加而增加。表 7-1 列出了某些有代表性的羰基化合物在稀水溶液中的水合平衡常数。从表中可以看到，羰基化合物的活性以甲醛最活泼，甲醛在水溶液中几乎完全生成水合物。

当甲醛的氢依次被甲基取代后，活泼性迅速降低，这反映了烷基的立体效应和给电子效应所起的作用。在中性条件下，酮的同位素交换反应极慢；但如在微量酸或碱的存在下，则进行得非常快。另外，还可以看到，当甲基上的氢原子被吸电子的氯取代后，则羰基的活性有所增加。这是由于氯原子的吸电子性质使得羰基碳上的正电荷更为集中，从而活性增加。这也就是说，羰基化合物中羰基的活性随着 R 基吸电子性的增加而增加。因而三氯乙醛能形成稳定的水合物。与丙酮相反，三氯乙醛就是在中性条件下水合反应也很快，这反映了羰基碳上正电荷增加，使得它不需要氧原子的质子化，就能直接接受弱亲核剂水的进攻。

研究乙醛水合反应的动力学得知，其既受一般酸催化，又可受一般碱催化。酸对于羰基简单加成的催化作用是增加羰基的极化，而碱的催化作用则是增加亲核试剂的亲核能力。

乙醛在中性条件下与 H_2O 交换反应的半衰期为 1min 左右，但在酸或碱催化下要快得多。

表 7-1 羰基化合物在稀水溶液中的水合平衡常数

羰基化合物	$K[H_2O]=\frac{[RR'C(OH)_2]}{[RR'C=O]}$	羰基化合物	$K[H_2O]=\frac{[RR'C(OH)_2]}{[RR'C=O]}$
$H_2C=O$	2.3×10^3	$CH_3CH_2(H)C=O$	0.85
$CH_3(H)C=O$	1.06	$(CH_3)_2CH(H)C=O$	0.61
$(CH_3)_2C=O$	1.06×10^{-3}	$(CH_3)_3C(H)C=O$	0.23
$ClH_2C(H)C=O$	37	$ClCH_2(CH_3)C=O$	0.11
$Cl_3C(H)C=O$	2.8×10^4	$Cl_2CH(CH_3)C=O$	2.9
		$(ClCH_2)_2C=O$	10

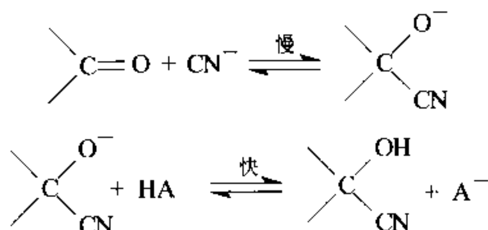
醛和无空间阻碍的脂肪酮或芳烷基酮与氢氰酸加成生成羟基腈，此反应具有重要的合成用途。因为氰基容易被水解而产生 α-羟基酸。氢氰酸的加成是从历程上第一个被说明的有机反应。1903 年拉波沃思（Lapworth）发现，当丙酮和 HCN 加成时，其速度因加碱或加弱酸盐而加速，却因加酸而减慢，甚至阻止反应的进行。这说明主要是 CN^-离子参加了反应，而不是 HCN 或 H^+和 CN^-同时直接参加反应。在动力学上表现为二级反应。

$$速率=k\left[\,>C=O\,\right][CN^-]$$

反应历程如下：

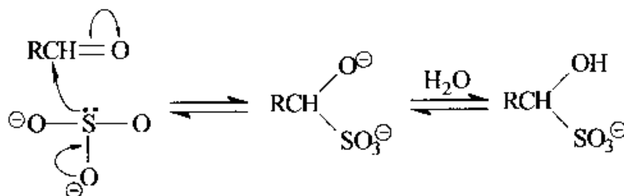


$$HCN+A^- \underset{}{\overset{快}{\rightleftharpoons}} HA+CN^-$$



亚硫酸根负离子和氰根负离子一样，可与醛和没有空间阻碍的酮发生简单加成反应生成加成物。亚硫酸氢盐与羰基加成的有效亲核体是SO_3^-而不是HSO_3^-，虽然后者的相对浓度比前者大，但SO_3^-却是一个更有效的亲核体：

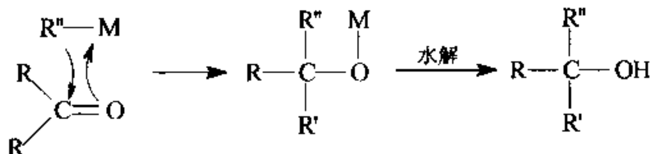




因为亚硫酸氢钠的溶液中存在SO_3^-，故不需要碱催化；而且SO_3^-的亲核性已足够强，因而也不需要对羰基进行活化，就是说也不需酸催化。但由于亚硫酸根负离子的体积很大，故对同一羰基化合物来说，生成的加成物 *K* 值比相应氰醇生成的 *K* 值要小得多。此反应只适于醛、甲基酮以及某些环酮的加成，用于分离和提纯目的。

（2）加有机金属化合物。

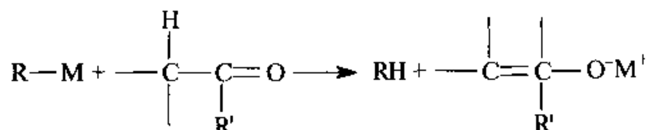
这里仅讨论有机锂和有机镁化合物的加成反应。在这些金属有机化合物中，C—M 键是高度极化的，碳原子上带有部分负电荷，金属原子带有部分正电荷。因此，它们与羰基化合物的加成反应是电负性的烷基与羰基的碳发生加成反应。它们是极强的亲核试剂，反应的平衡常数一般较大。其历程可能经过一个四中心的环状过渡态：



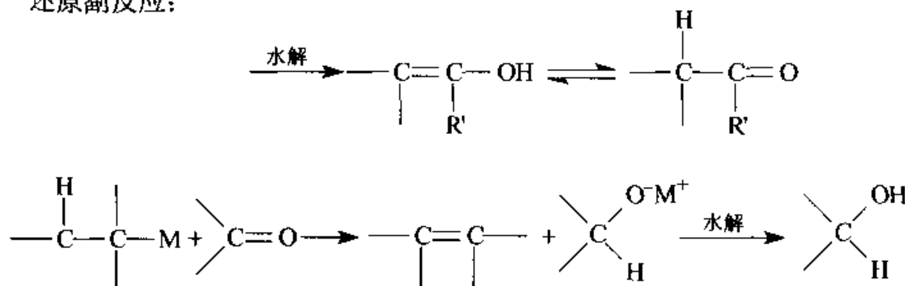
应该注意，尽管平衡有利于加成产物，而且大多数的醛和酮及大多数格林尼亚（Grignard）试剂反应很正常，但通常与有空间阻碍的酮和与庞大的格氏试剂会发生两种主要类型的副反应。因为有机金属化合物的强碱性，若羰基化合物带有 α-H，

则它能烯醇化而产生烯醇负离子；其负电荷妨碍加成反应。若在有机金属化合物中有一个 β-H，则它可转移到羰基的碳上而发生还原反应。

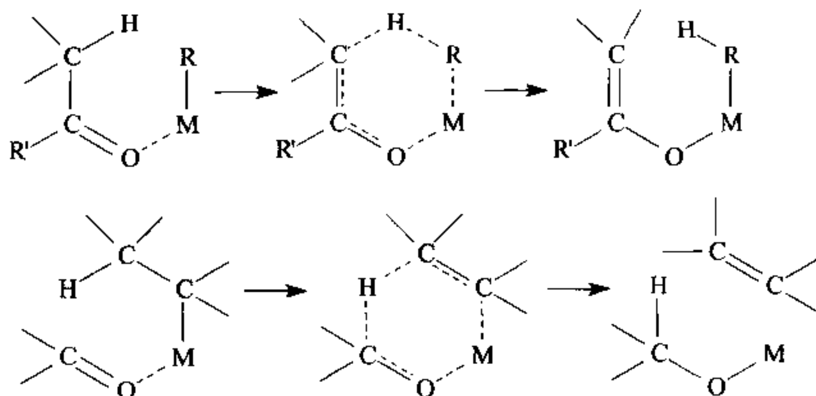
烯醇化副反应：



还原副反应：



它们的反应历程大概是通过环状过渡态：

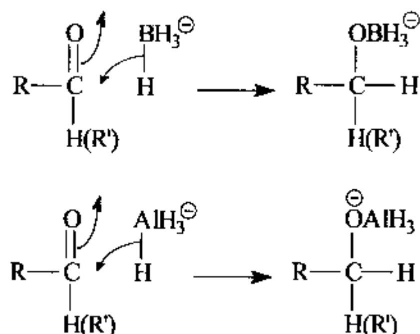


对于 α,β-不饱和羰基化合物，>C=C—C=O 的加成方式有两种可能：1,2-加成和 1,4-加成。至于何者占优势，取决于 α,β-不饱和羰基化合物的结构和有机金属化合物的结构及种类。当在>C=C—C=O 的某个位置上有空间阻碍时，就会有效地在另一边加成，例如 PhCH=CH—CHO 和 PhMgBr 发生 100%的 1,2-加成，生成 PhCH=CHCH(Ph)OH；而 PhCH=CH—CO—CMe_3 与相同的格氏试剂反应，则得到 100%的 1,4-加成产物 Ph_2CH—CH_2COCMe_3。另一方面，如采用不同的有机金属化合物，亦得到不同的结果。由于有机锂比有机镁体积小，容易发生 1,2-加成，而有机镁在一般情况下，既有 1,2-加成又有 1,4-加成；有机铜化合物则以 1,4-加成为特

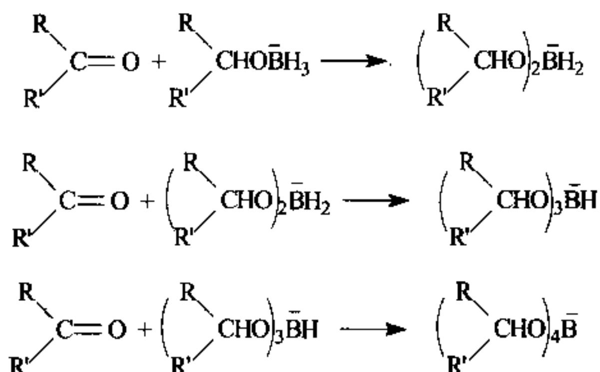
征。又因有机锂化合物较有机镁化合物活泼，它与有空间阻碍的酮类反应，较格氏试剂容易给出正常的加成产物。

（3）加负氢离子。

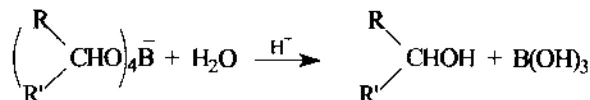
氢化金属中的氢硼化钠（$NaBH_4$）和氢化铝锂（$LiAlH_4$）是最常用的羰基还原剂。其特点就是分子中的氢可作为负氢离子将羰基还原，但不能还原碳碳不饱和键。另外 $NaBH_4$ 为缓和还原剂，只能将醛、酮和酰氯还原成醇，$LiAlH_4$ 为强还原剂，它不但能够还原醛、酮，而且还能还原羧酸及其衍生物成醇；此外含氮的不饱和化合物，如 R—CN 和 $R—NO_2$ 也可被还原成胺。这种加成反应实际上是不可逆的，而且通常没有副反应。它们的这些特征对于实现特殊的合成任务是很有价值的。 负氢离子的亲核加成可能与前面讨论过的有机金属化合物和羰基的加成是类似的。例如，



H^-的转移可继续下去，直到 B 或 Al 上的氢都转移到羰基碳为止。



然后水解即得到相应的醇。



对于羧酸及其衍生物的还原，是分两步进行的。第一步是以负氢作为亲核试剂的取代反应；但第一步的反应产物是一个醛，这个醛一般不能分出，而是迅速地进行第二步负氢加成，最后得到醇。

$$R-C(=O)L + H-\overset{\ominus}{Al}H_3 \longrightarrow R-C(O-\overset{\ominus}{Al}H_3)(H)-L \longrightarrow RCHO + \overset{\ominus}{Al}H_3L \xrightarrow{\overset{\ominus}{Al}H_4\ 或\ \overset{\ominus}{Al}H_3L} RCH_2OH$$

(L=OH, OR, OCOR, X)

酰胺被 $LiAlH_4$ 还原则生成胺，其历程中，因为氨基是一个不良的离去基，氮上的孤对电子会促使含氧基团的消除，从而形成亚胺，随后亚胺迅速地还原成胺。例如，

$$R-C(=O)NR_2' + H-\overset{\ominus}{Al}H_3 \longrightarrow R-CH(O-\overset{\ominus}{Al}H_3)-\ddot{N}R_2' \longrightarrow RCH=\overset{\oplus}{N}R_2 \xrightarrow{H-\overset{\ominus}{Al}H_3}$$

$$\longrightarrow RCH_2-NR_2'$$

要使羧酸衍生物的还原停止于醛而不再进一步还原成醇是较为困难的。然而，利用某些特殊的选择性还原剂，可以达到这种目的。用一个具有庞大基团的氢化金属，如 $LiAlH(OBu\text{-}t)_3$ 作为还原剂与活泼的酰氯反应，可以得到醛。

$$O_2N-C_6H_4-COCl \xrightarrow[(CH_3OCH_2CH_2)_2O,\ -75℃]{LiAlH(OBu\text{-}t)_3} O_2N-C_6H_4-CHO \quad 80\%$$

4. 碳亲核试剂的加成

（1）烯醇和烯醇负离子。

羰基化合物由于羰基影响到 α-碳上氢原子的酸性，由此而产生了一系列化学反应。羰基化合物的许多合成反应就是发生在这个 α-碳原于上。

羰基化合物中 α-碳上的氢原子迁移到羰基氧原子上去的过程，称为烯醇化作用，或酮式—烯醇式的互变异构现象。

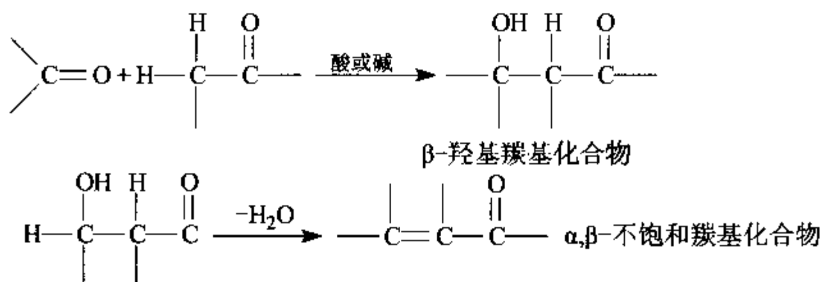
$$\underset{酮式}{-\overset{H}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-} \rightleftharpoons \underset{烯醇式}{>C=\overset{O-H}{\overset{|}{C}}-}$$

这个互变异构的平衡位置取决于分子结构。正常情况是以酮式占优势。

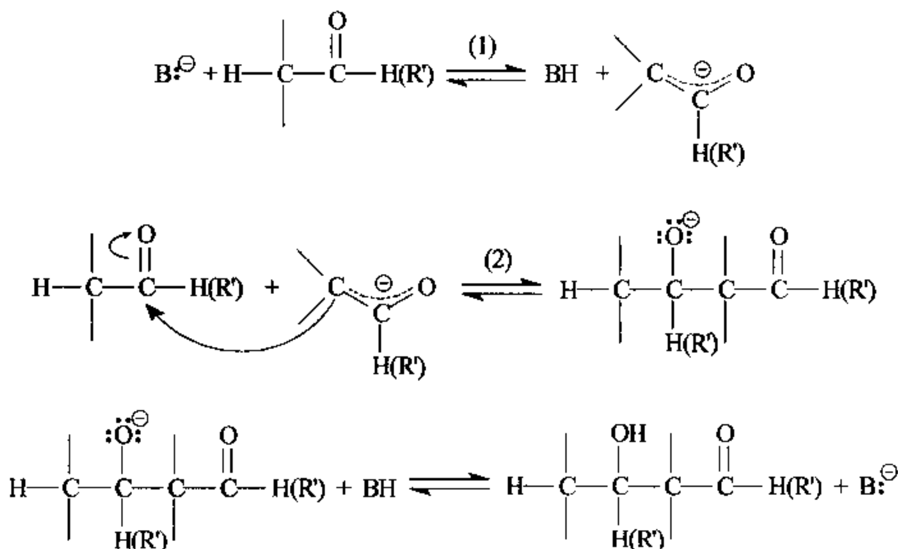
程中，碳原子的电子更容易与亲电成分的原子共享成键；而且羰基的碳原子还是一个亲电试剂。羰基化合物这两种性质结合起来构成了合成方法的重要类型，就是羰基缩合反应。

（2）羟醛缩合及其有关反应。

含有α-H的羰基化合物可在碱或酸的催化下发生缩合应，生成β-羟基羰基化合物。一般是在碱性条件下，常用NaOH。如生成的β-羟基羰基化合物还有α-H存在，常常进一步失水而形成α,β-不饱和羰基化合物。



这个由一分子羰基化合物的α-碳作为亲核试剂和另一分子羰基化合物中羰基的碳原子（亲电成分）发生亲核加成，生成β-羟基羰基化合物的反应就叫醇（羟）醛缩合反应。一般是指两分子醛或酮结合成β羟基醛或β羟基酮的缩合反应。这个反应的碱催化历程为：



当用醛进行此反应时，平衡趋向右边，有利于醇醛的形成。动力学研究表明，醇醛缩合反应对醛为一级反应，虽然缩合是由两分子醛发生反应，因为第一步醛的

烯醇化是慢的速度控制步骤。这已由氘同位素交换反应所证明。例如将乙醛在 D_2O 中进行缩合反应时，在未转变的乙醛中没有发现氘和氢交换，这就是说烯醇负离子羰基缩合成醇醛的步骤（2）较烯醇负离子逆转为醛的步骤（1）快很多，实际上步骤（1）成为不可逆的了。

酸催化下丙酮所生成的缩合产物为叔醇，几乎总是进一步脱水，生成 α,β-不饱和酮。

$$CH_3C(OH)(CH_3)CH_2C(CH_3){=}O + H^{\oplus} \rightleftharpoons CH_3C(\overset{\oplus}{O}H_2)(CH_3)CH(H)COCH_3 \rightleftharpoons$$

$$CH_3\overset{\oplus}{C}(CH_3)CH(H)COCH_3 + H_2O \rightleftharpoons CH_3C(CH_3){=}CH{-}C(CH_3){=}O + H^{\oplus}$$

生成的 β-羟基醛或 β-羟基酮在碱催化下，也能脱水生成 α,β-不饱和羰基化合物。

$$R{-}CH(OH){-}CH(H){-}C(=O)H(R') + OH^{\ominus} \rightleftharpoons RCH(OH){-}\overset{\ominus}{C}HC(=O)H(R') + H_2O$$

$$\rightleftharpoons RCH{=}CH{-}C(=O){-}H(R') + OH^{\ominus}$$

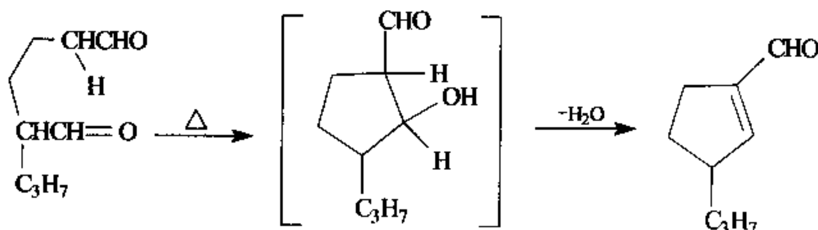
在这里还需指出的是，α,β-不饱和醛还可以进一步缩合下去，这就是简单的醛在 NaOH 水溶液中加热会引起聚合的原因。为使反应停止在羟醛阶段，需要用中等强度的稀碱，在室温下进行反应。

两个都含有 α-H 的不同的醛分子发生交叉的羟醛缩合反应时，会生成四种可能的产物，在合成上没有什么价值。如果用芳香醛和一个脂肪醛、酮反应时，由于生成的 β-羟基羰基化合物极易失水，直接得到产率较高的 α,β-不饱和羰基化合物。

$$C_6H_5CHO + CH_3CHO \underset{}{\overset{稀碱}{\rightleftharpoons}} [C_6H_5CH(OH)CH_2CHO] \xrightarrow[k_2]{-H_2O} C_6H_5CH{=}CHCHO \qquad k_2 > k_1$$

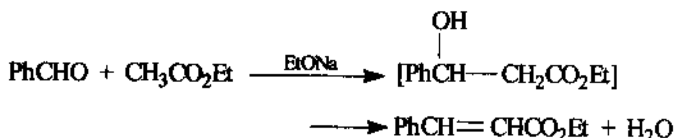
$$CH_3CHO \overset{k_1}{\rightleftharpoons} CH_3CH(OH)CH_2CHO$$

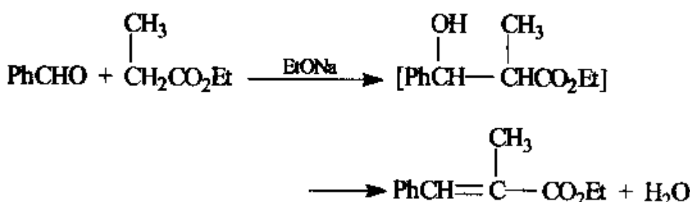
当同一分子内既有羰基又有能形成烯醇负离子的基团时，自然还可以进行分子内缩合，而发生关环作用，特别是形成五、六元环时，反应非常顺利。利用此反应可以获得许多有用的产物。例如：

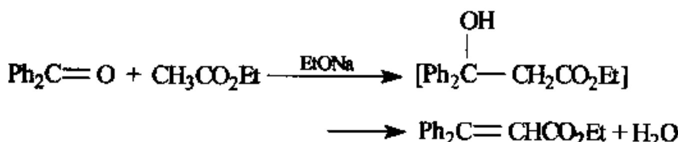


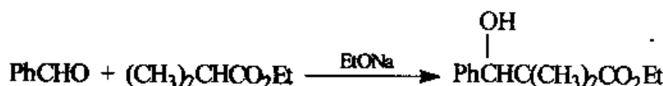
（3）酯与醛酮的缩合反应。

在醇醛型缩合反应中，当活泼氢成分是羧酸酯，而羰基成分是醛或酮时，则生成 β-羟基或 α,β-不饱和酯。通常要用比 OH^- 更强的碱，如 EtO^-，因为酯的 α-C—H 的酸性比醛或酮要小（如 $CH_3CO_2CH_3$ $pK_a=24$，CH_3COCH_3 $pK_a=20$）。若醛或酮含有 α-H 时，则会产生自身的醇醛缩合产物，因此，这种反应中的羰基成分必须不含 α-H。这个反应称为克莱森反应。例如：





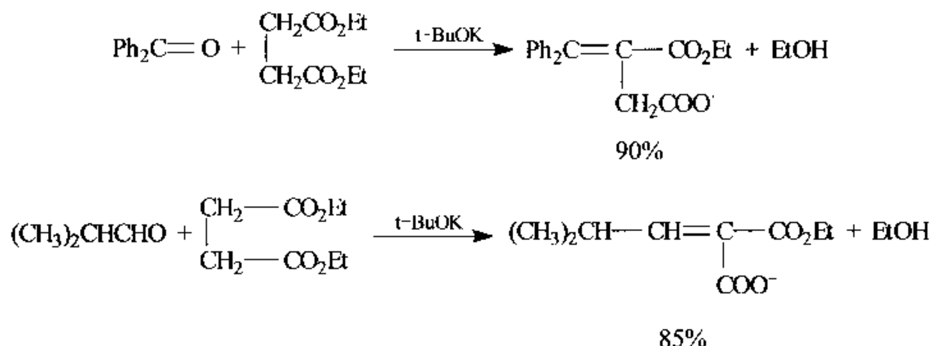




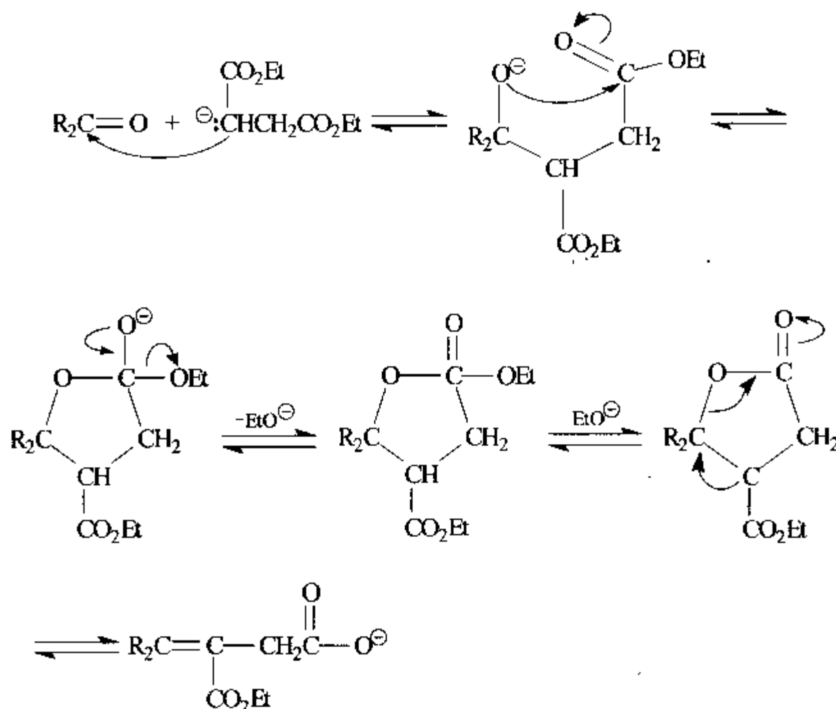
烷基苯甲醛、烷氧基苯甲醛和 p-二甲氨基苯甲醛反应特别好。例如，2,4,6-三甲基桂皮酸由柏琴（Perkin）反应制取只能得到微量产物，但用此法制取 2,4,6-三甲基桂皮酸酯却可以达 70%产量。一般含 α-H 的脂肪醛和酮不能用于此缩合反应中，

因为要产生醇醛缩合产物。例如，$RCH=C(R)—CO_2Et$ 和 $R_2C=CHCO_2Et$ 型的 α,β-不饱和产物最好是用克诺文诺盖尔（Knoevenagel）反应制取。

然而丁二酸酯类与醛和酮的缩合反应则要容易得多，而且出乎意料的是其中一个-COOR 在反应过程中总是转变为—COO^-，而得到 α,β-不饱和衍生物，从来没有得到过醇醛型化合物。这个缩合反应称为斯托布（Stobbe）缩合反应。例如：



下面的反应历程能够说明这些事实：

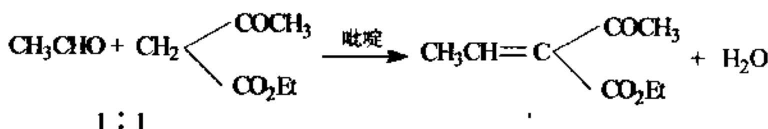


在某些情况下，实际上已将中间体环内酯分离了出来。

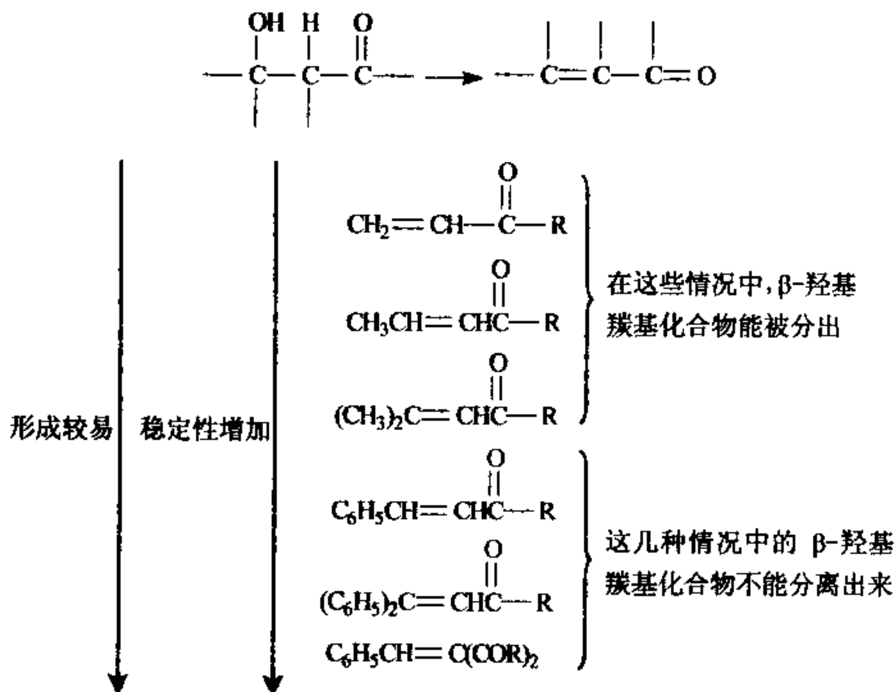
（4）克诺文诺盖尔反应。



必须控制反应条件、反应物的配比和催化剂，才能使反应停止于简单醇醛缩合阶段。例如，



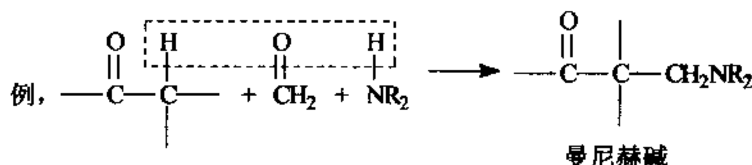
从醇醛型缩合反应中产生的β-羟基羰基化合物消去水生成最稳定的烯烃共轭的α,β-不饱和羰基化合物，因此这种脱水比简单的醇容易得多，仅需在温和的条件下即可实现。一般在中等强度酸的影响下就能使羟基羰基化合物转变为α,β-不饱和羰基化合物。现将从β-羟基羰基化合物失水所形成的几个有代表性的α,β-不饱和化合物的相对稳定性和形成的难易排列于下。



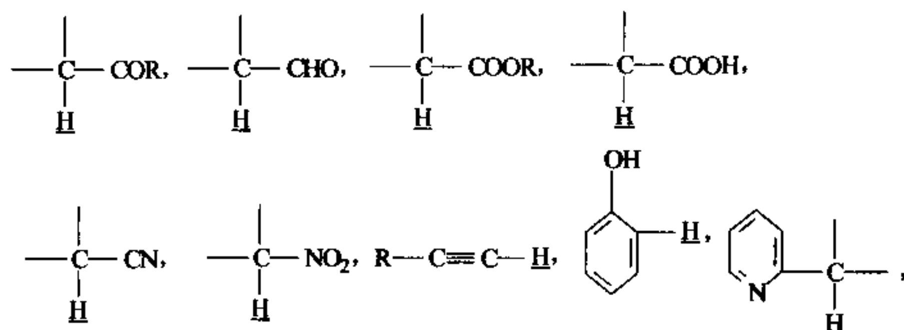
（5）曼尼赫反应。

含α-H的酸性成分与醛（常用甲醛）和胺（仲胺和伯胺）缩合生成在酸性成分

的 α-碳上连有—CH_2NR_2 的化合物——曼尼赫（Mannich）碱。换句话说就是使酸性成分发生胺甲基化的反应。



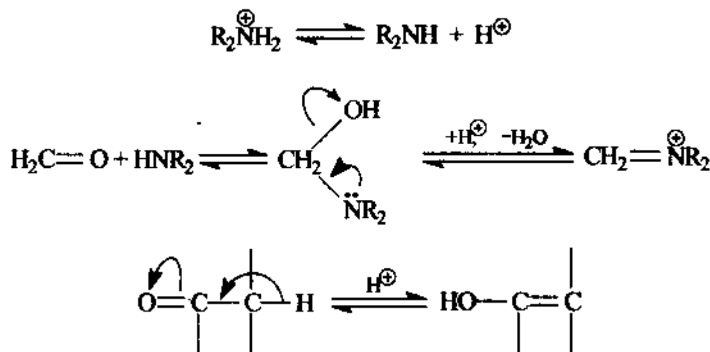
含活泼氢的酸性成分有：

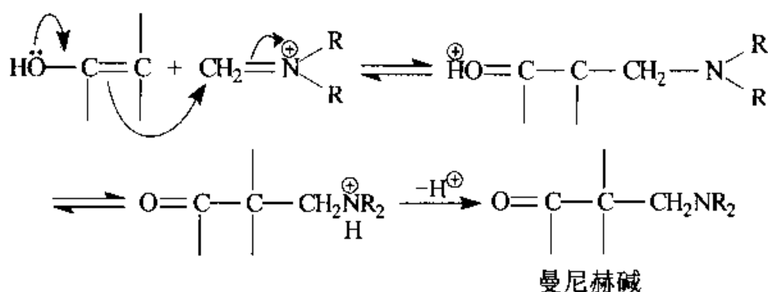


R—OH，HCN，RSH 等。

关于曼尼赫反应历程还未确知，曾有多年争论，主要是醛首先被活性氢成分进攻还是被胺所攻击的问题。现在一般认为这种反应的历程相似于前面讨论过的醇醛缩合反应，只不过是羰基成分变成了亚胺，即羰基的氮类似物。曼尼赫反应可被酸、碱催化。

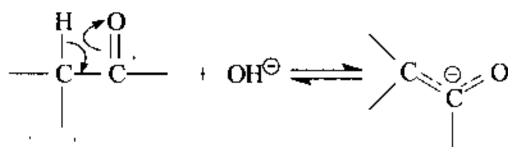
酸催化历程：在酸性环境中，存在于平衡中的游离胺首先攻击醛的羰基碳原子，随后失水形成亚胺正离子。然后此亚胺正离子被酸性成分的烯醇进攻，发生亲核加成而生成曼尼赫碱。

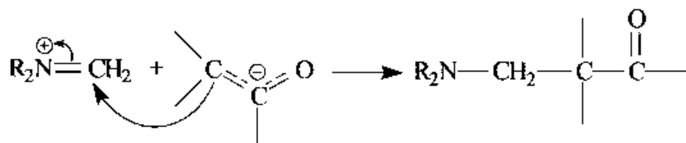




碱催化历程：在碱性介质中，首先是醛和胺反应生成亚胺正离子，随后活泼氢成分的烯醇负离子攻击亚胺正离子发生亲核性加成反应而得到曼尼赫碱。



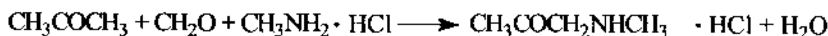


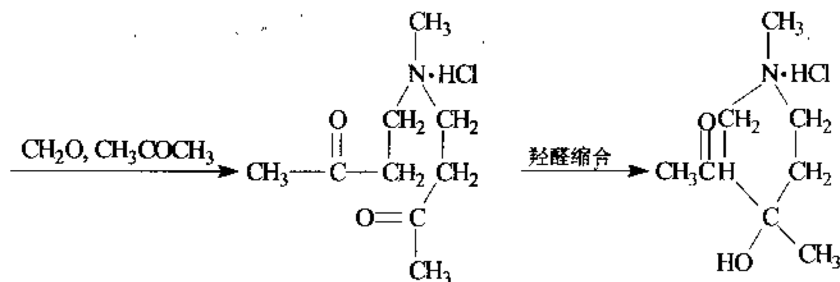


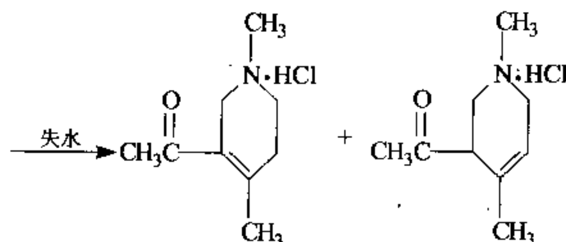
所用的胺比 C—H 酸性成分具有较高的亲核能力时，才能获得正常的曼尼赫碱。否则甲醛会先同酸性成分发生羟醛缩合反应。例如，从丙二酸酯、甲醛和二烷基胺就不能制得曼尼赫碱。

因为酸性成分 α-C—H 和胺的亲核能力不同程度地依赖于 pH 值，故反应相当大地取决于介质的酸性。对于每一个曼尼赫反应都有一个最佳 pH 值，在大多数情况中，最好的条件是加入胺的盐酸盐或其他酸的铵盐。当用很弱的 C—H 酸性成分如苯酚或吲哚时，需用游离碱或在醋酸中进行反应。

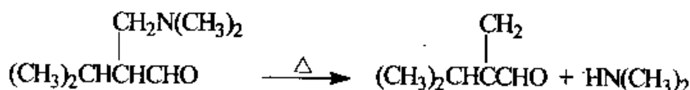
仲胺较伯胺和氨能获得较高产量，因为后二者所生成的曼尼赫碱分子中氮上的氢原子还可进一步地发生反应。





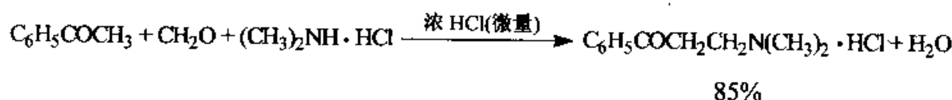


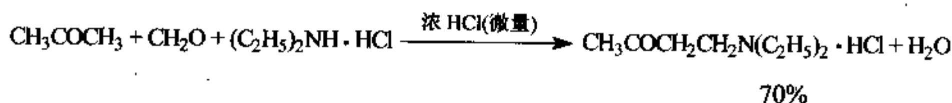
曼尼赫碱在受热时，易分解为α,β-不饱和化合物。因此可以利用它来提供反应中所需要的α,β-不饱和羰基化合物或相应的化合物。特别是对迈克尔反应很有用。

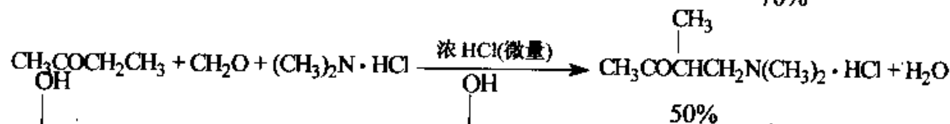


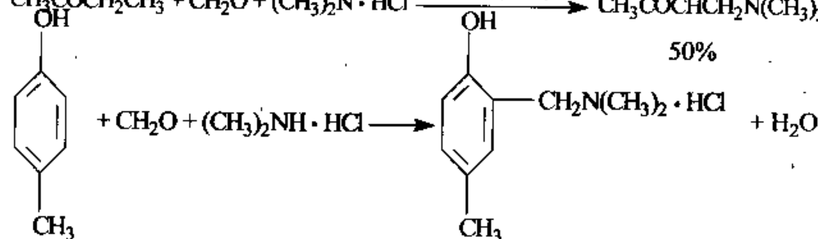
它的季铵盐更容易分解，可在缓和条件下，不断供给反应所需的α,β-不饱和醛、酮。

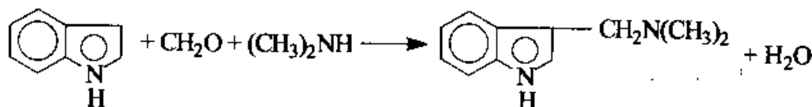
曼尼赫反应在有机合成上很重要，特别是用于天然含氮化合物的合成。现举数例如下：

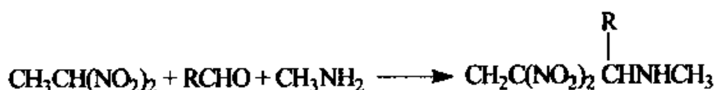








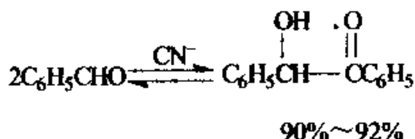




R＝CH_3（78%）；C_2H_5（66%）；C_3H_7（65%）

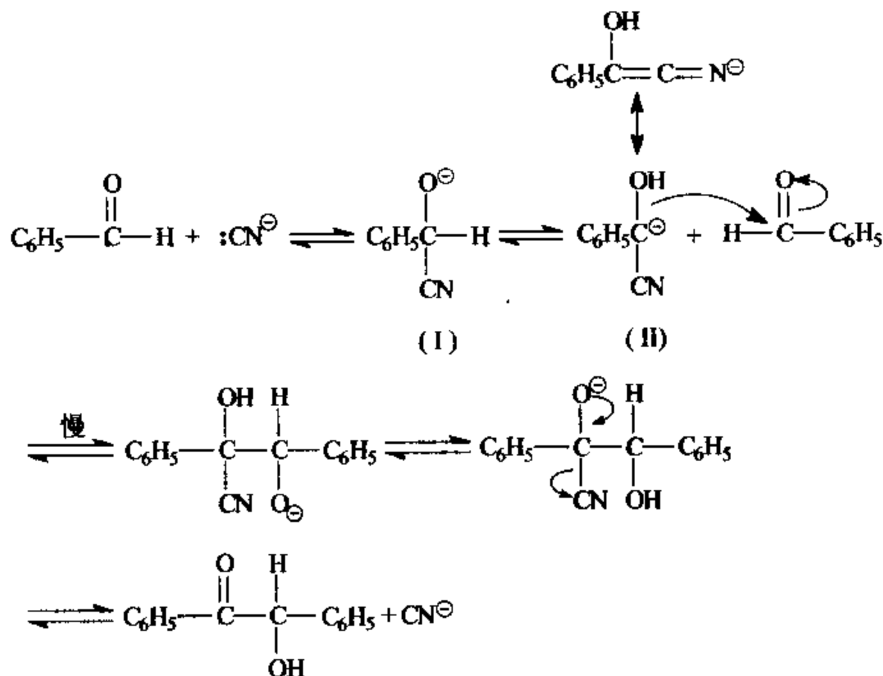
（6）安息香缩合反应。

在氰离子或维生素 B_1 的催化下，某些芳香醛两个分子间发生缩合反应，结果得到酮醇，即所谓的安息香。如两分子苯甲醛缩合就得到安息香（苯偶姻，二苯羟乙酮）：



1903 年拉波沃思提出了下面的历程，现在仍为人们所接受。

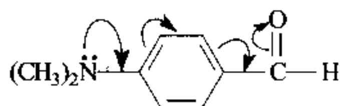
$$反应速率=k[C_6H_5CHO]^2[OH^-]$$



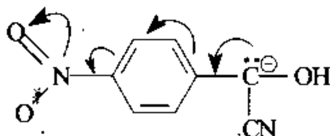
催化剂 CN^- 先作为一个亲核试剂与醛基发生亲核加成反应，生成（Ⅰ），其中与氰基相连的碳上的氢，因受到两个吸电子基团——苯基和氰基的影响而极为活泼，随即转为碳负离子（Ⅱ），此碳负离子再攻击另一分子芳醛的羰基，发生亲核加成后，CN^- 作为离去基离去，即得安息香。可以看到，CN^- 在这里起三种作用：①它

作为亲核试剂；②它的吸电子能力使得醛基的氢成为质子失去，而把醛基转变为一个亲核性基团；③它作为一个离去基团。

根据上面的历程看，取代的苯甲醛发生安息香缩合，其速率依赖于羰基的亲电活性和进攻试剂负离子中电子对的亲核活性（即速度控制步骤）。例如，对二甲胺基苯甲醛，

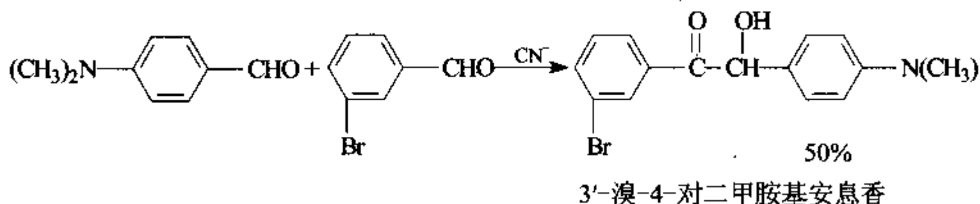


由于二甲胺基排斥电子的关系，使羰基碳上电子云密度增高，因而羰基的活性降低。结果使得它不容易发生自身的缩合反应。反之，在芳环对位带有吸电子的取代基，如对硝基苯甲醛，由于硝基的吸电子，虽使羰基更容易与氰基负离子发生加成，但加成后生成的负离子也因受到硝基的影响而变得稳定，它却不易和另一个分子的醛发生加成。也就是说，使得这个负离子的亲核性降低，结果也就不容易发生安息香缩合反应了。



因此，像这样的取代苯甲醛，如硝基和羟基苯甲醛，都不能发生自身安息香缩合反应；而卤代和对二甲胺基苯甲醛在自身安息香缩合反应中，仅能得到低产量的安息香。

根据上述理论不难料到，如果使一个具有吸电子取代基的芳醛和一个具有供电子取代基的芳醛发生混合的缩合反应，应是可能的。事实上确实如此。例如，两个都不易发生自身缩合的芳醛，它们却可发生彼此间的缩合反应面得到混合安息香。

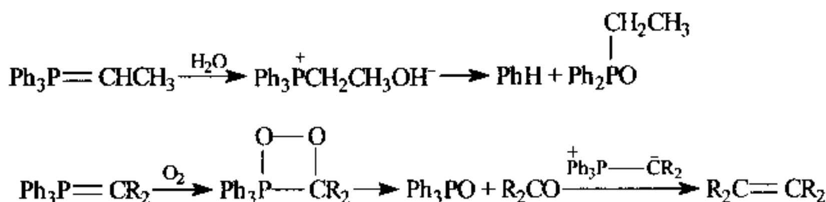


3′-溴-4-对二甲胺基安息香

安息香缩合反应的可逆性，可由安息香在 CN^-的存在下，用某些取代苯甲醛处理，得到混合的安息香来证明。例如：

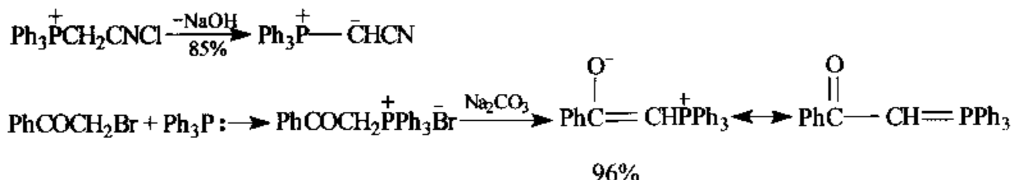
常用的强碱是：BuLi 和 PhLi 在醚或 THF 中，NaOEt 或 LiOEt 在 EtOH 或 DMF 中，或 NaH 在 DMSO 中等。

磷叶利德 Ph_3P=C（RR′）与羰基化合物反应的活性取决于它的亲核性，即决定于α-碳原子的电负性。此外对酸、水和氧等的活性也是决定于α-碳原子的亲核性，α-碳原子的亲核性又与它所连的基团有关。如 R,R′是氢原子或烷基时，很活泼，不但易与羰基反应，而且也易与水、氧和酸反应。故在制备这类叶利德时，要在惰性气体，如 N_2 的保护下进行，以防止空气中的氧和水汽。在合成烯烃时，并不将它们分出，而是直接进行下一步与羰基化合物的反应。



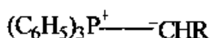
当α-碳上连着吸电子基，如—Ph、—CO_2Et、—COR、—CN 之类的叶利德，其亲核性就减弱了，变得较稳定。当 R、R′中有一个是 Ph—时，就不能同芳香酮进行反应，但还能和芳香醛反应；当 R、R′两个都是 Ph—时，就不能同羰基化合物反应，也不能与水、醇和酸反应；如 R、R′之一为其他吸电子基，像是 Ph_3P=CHCOR、Ph_3P=CHCO_2R、Ph_3P=CHCONH_2、Ph_3P=CHCN 等时，都不易同水、醇、酸等反应。但都可与醛反应，在较高温度下也可与酮反应。它们都是很有用的叶利德。若 R、R′二者都是吸电子基，则十分稳定；甚至不被煮沸的 NaOH 乙醇溶液所水解，也不与羰基化合物进行反应。不能再用作为魏狄希试剂。

若三苯膦中的芳基代以供电子的烷基或环烷基时，则使α-碳原子的亲核性增强。如化合物 $Ph_2P(CH_3)$=CHCO_2CH_3 在室温则被水解，而 Ph_3P=CHCO_2R 对水就较稳定。但烷基膦的叶利德在合成上并无什么特殊优越性，而且制备上不如三苯膦叶利德方便，故通用三苯膦叶利德。例如，



Wittig 反应的反应物分为两种组分：（a）磷叶利德；（b）羰基化合物。

目前研究得最多的磷叶利德为三苯膦生成的叶利德，可用通式表示为：

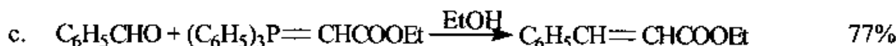


进一步可以把这种结构的磷叶立德分为三类：（a）稳定的叶立德，R＝酯基、羰基、氰基等吸电子基；（b）活泼的叶立德，R=烷基或环烷基；（c）中等活泼的叶立德，R＝烯基或芳基。叶立德是 Wittig 反应最重要的组成部分，对产物结构、立体化学及反应速度起着主要作用。

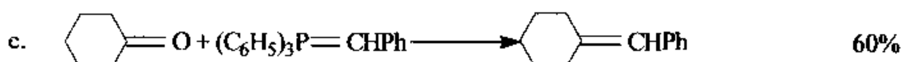
羰基化合物通常为醛、酮，但酮的反应速度较慢，产率也低。除醛、酮外，磷叶立德还可以和酮、异氰酸酯、某些酸酐的羰基以及亚胺的碳氮双键发生反应。常见的 Wittig 反应如：

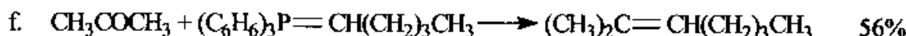








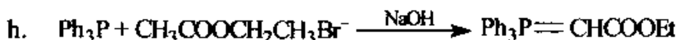


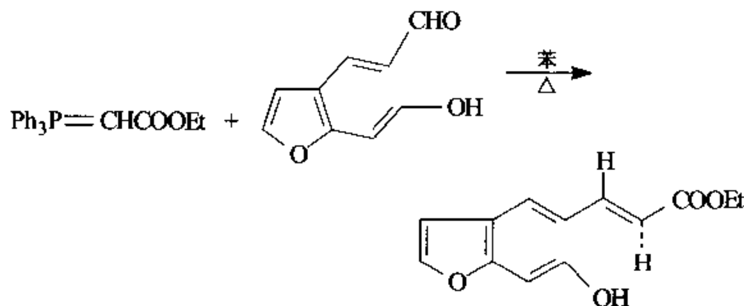


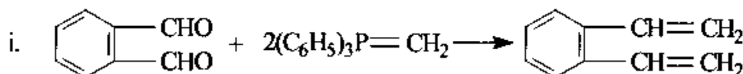


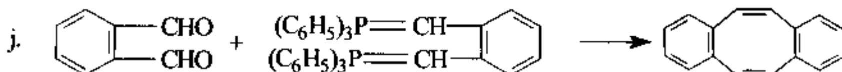




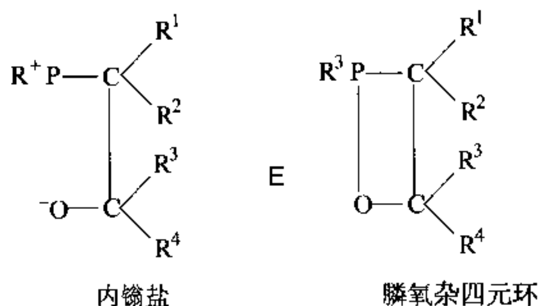








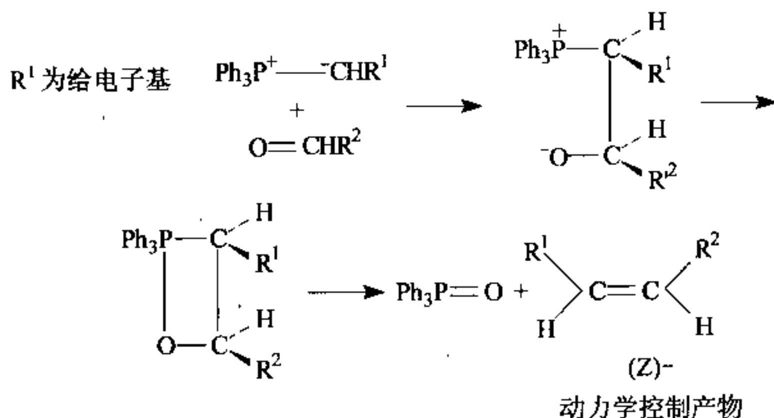
关于 Wittig 反应的机理目前还缺乏一致的看法。基本有两种观点：一种观点认为该反应必须首先形成内鎓盐（betaine），另一种观点认为反应不必经过内鎓盐，而是直接形成膦氧杂四元环。Wittig 反应中所形成的内鎓盐与膦氧杂四元环如下所示。

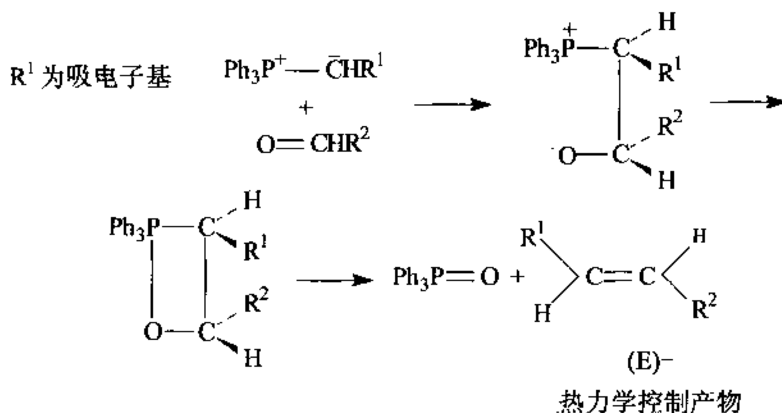


第一种观点认为磷叶立德作为亲核试剂首先进攻醛、酮中的羰基形成内鎓盐，然后通过一个四元环的过渡态，分解，消去得到产物。

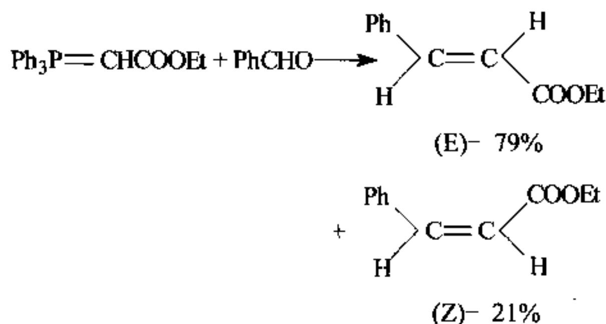


这种机理可以较好地解释 Wittig 反应中立体化学的一般规律。当叶立德的 α 碳上连有吸电子基时（稳定的叶立德），降低了 α 碳原子上的电子云密度，不利于亲核加成，此时反应为热力学控制，以更稳定的 E 型烯为主要产物。而叶立德的 α 碳上连有给电子基时（活泼的叶立德），增加了 α 碳上的负电荷，有利于叶立德与羰基的亲核加成，反应属动力学控制，得到的产物以 Z 型烯为主。

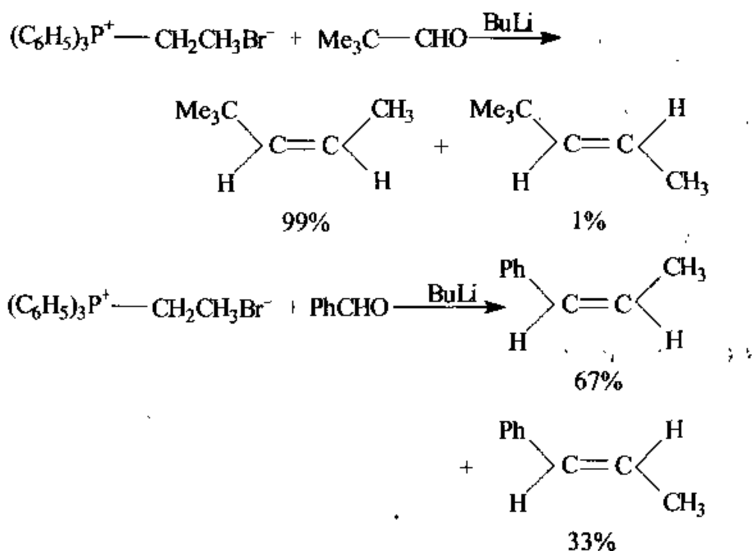




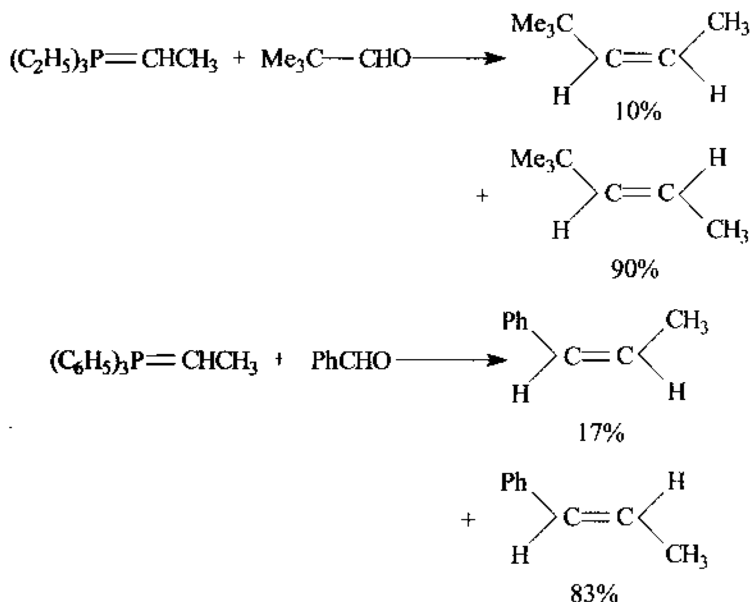
事实上，采用稳定的磷叶立德与醛、酮反应，产物以 E 型烯为主。



如果采用活泼的叶立德与醛、酮反应，一般情况下生成的烯以 Z 型异构体为主。如：

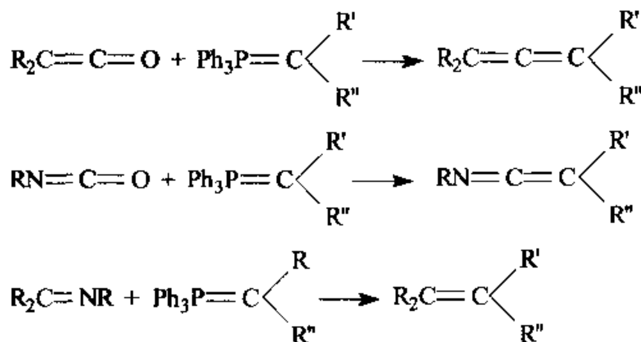


但是也有一些情况例外，若将三苯基鏻盐换成三乙基鏻盐，则活泼的叶立德与醛、酮反应，所得的烯却以E型产物为主。

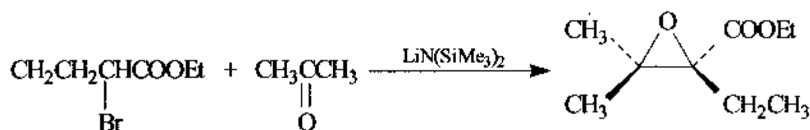


现在一般认为，Wittig反应的机理与反应物结构及反应条件有关。低温下，在无盐体系中，活泼的叶立德是通过膦氧杂四元环的机理进行反应；在有盐体系中（如锂盐）叶立德与醛、酮作用的机理则可能通过形成内鎓盐进行的。但多数的研究报导倾向于膦氧杂四元环机理。

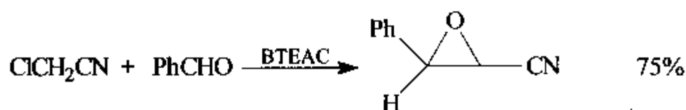
磷叶立德除了与醛、酮反应外，还可以和烯酮、异氰酸酯、亚胺、酮亚胺及酸酐发生类似的反应，生成烯类化合物。

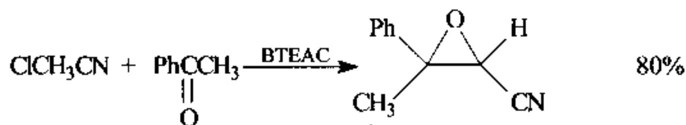


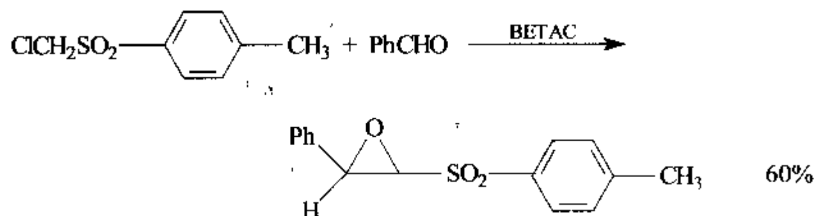
或采用二（三甲基硅基）氨化锂作催化剂，如：

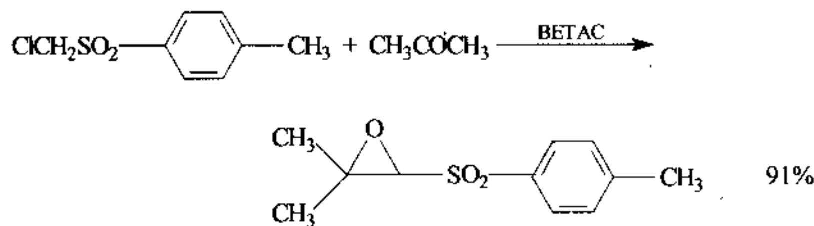


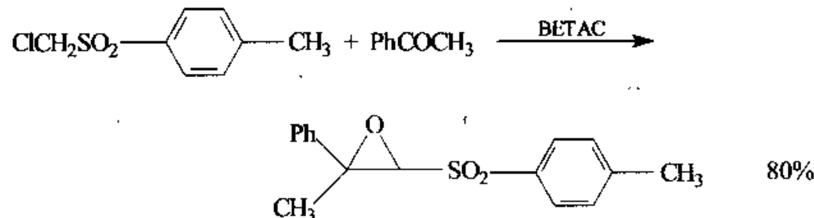
除了α-卤代酸酯外，Darzens 反应还可以用α-卤代腈、α-卤代磺酸酯及硫羟酸的酯。





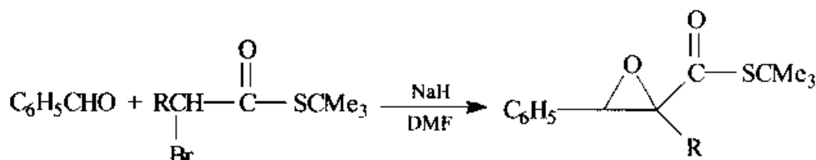




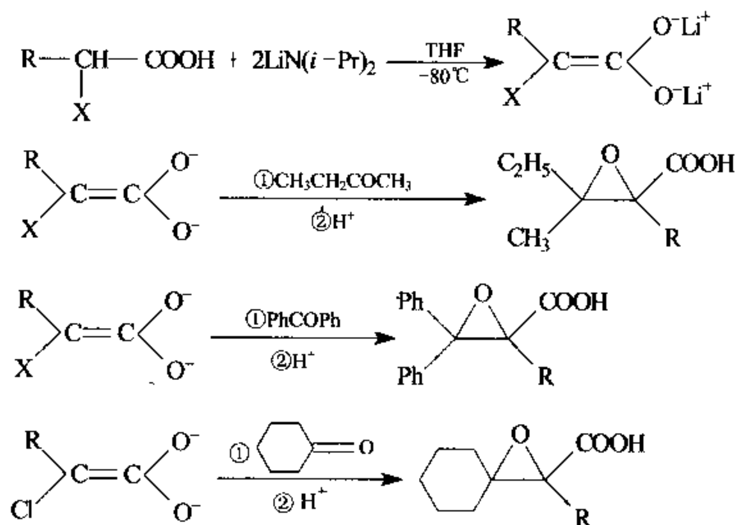


BETAC 代表氯化苄基三乙铵。

若用硫羟酸酯作反应物，则不能采用醇钠作为碱，而应采用 NaH 作为碱性催化剂。同时不能采用相应的醇作溶剂，应采用 DMF 或 THF 为溶剂，才能得到相应的环氧化物。如：



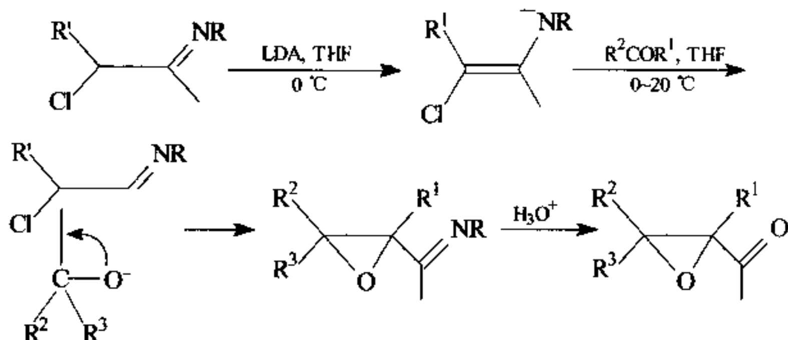
如果采用二异丙基氨基锂（LDA）作为试剂，可以使α-卤代酸发生 Darzens 反应。在反应中α-卤代酸先与 LDA 生成双负离子，再与醛或酮作用可得到环氧酸的产物。



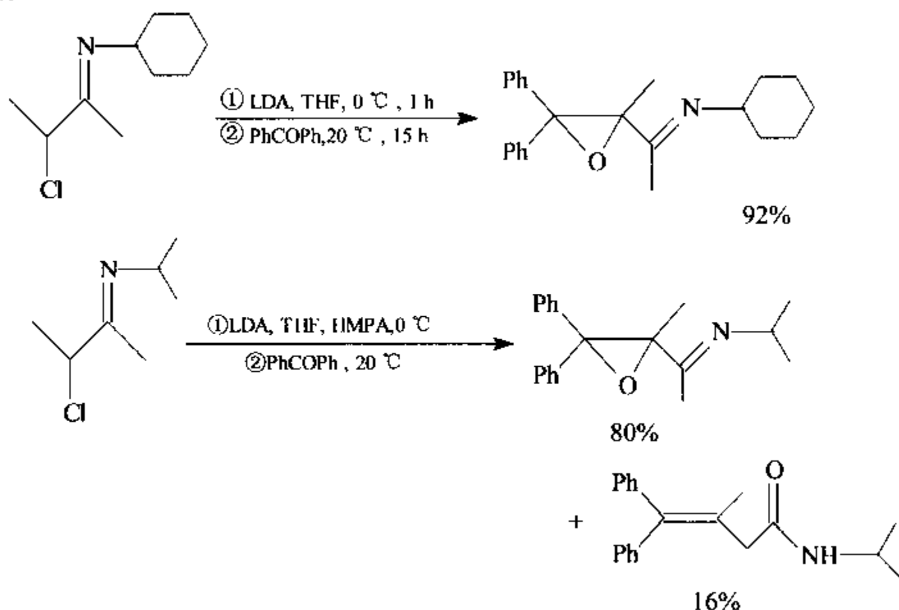
式中，R＝H，CH_3，*i*-Pr；

X＝Cl，Br。

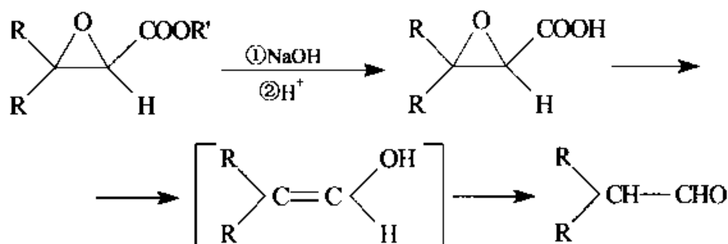
最近报导了用α-氯代酮亚胺在LDA等的作用下，与醛、酮可以发生类似Darzens反应，产物可以是含有环氧基的亚胺或环氧羰基化合物。



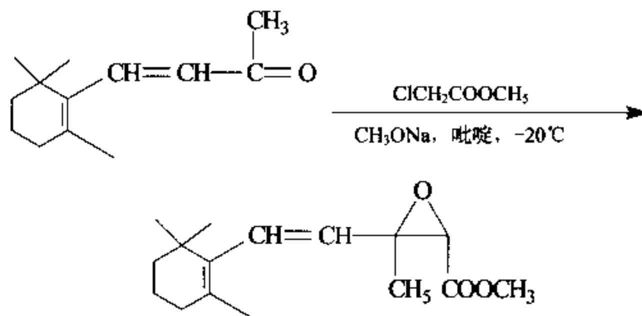
如：



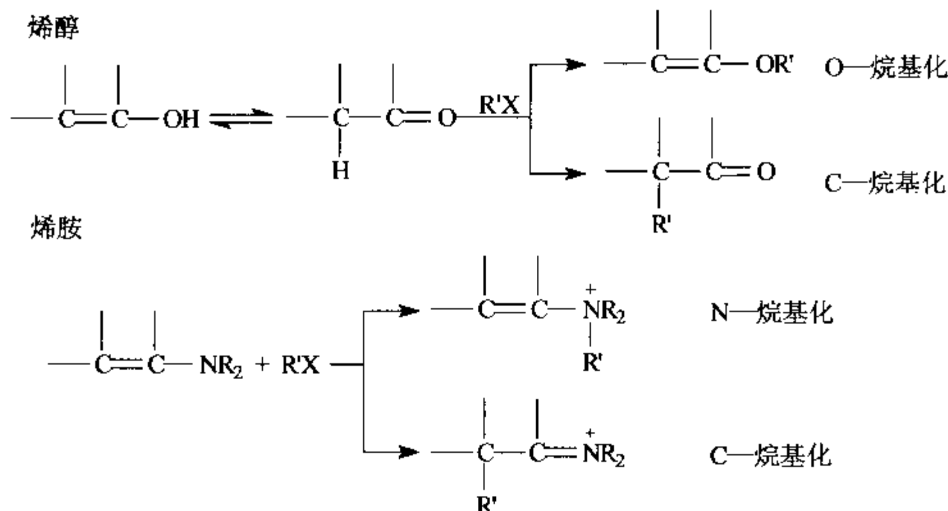
Darzens 反应的一个重要应用就是把产物环氧酸酯皂化后即生成环氧酸，再脱羧即可得到羰基化合物。



在维生素 A 合成中的第一步，就采用了这一反应，由β-紫罗兰酮得到不饱和醛。

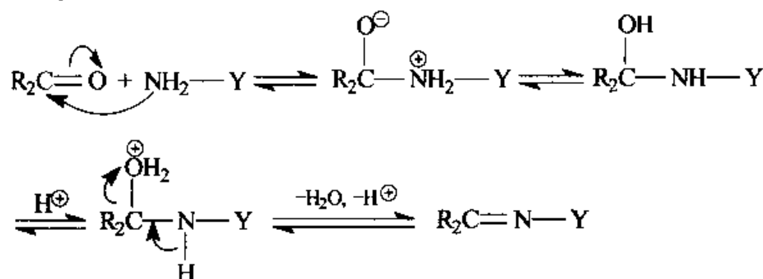


烯胺与烯醇非常相似，可把它看作是一个烯醇的氮类似物，既可在氮上又可在双键碳上发生反应，于是可利用它在氮上和碳上引入各种基团，故在有机合成上极为重要。



叔胺与羰基不能形成中性加成化合物。

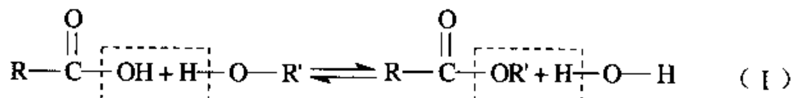
（2）加成—消除反应历程　伯氨基化合物与醛、酮羰基经加成—消除反应生成亚胺衍生物已广泛地研究过。这些反应受酸所催化，并已发现产物形成的速率在某些 pH 值时达到最大。只要调节溶液的 pH 值，就可改变速度控制步骤。显然，这在合成上有着较重要的意义，因为制备亚胺衍生物随着羰基化合物和氮衍生物的不同，需要一个最佳 pH 值。

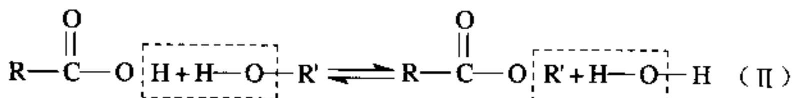


第四节　羧酸及其衍生物的亲核加成反应

羧酸及其衍生物的亲核加成反应包括羧酸、酰卤、酸酐、酯及酰胺的一系列反应，本章中主要讨论酯的水解、酯缩合反应、酯交换反应。

酯的水解反应是研究得较为清楚的反应之一。众所周知，酯的水解和酯化是一对典型的可逆平衡反应，可以遵照两种历程进行。





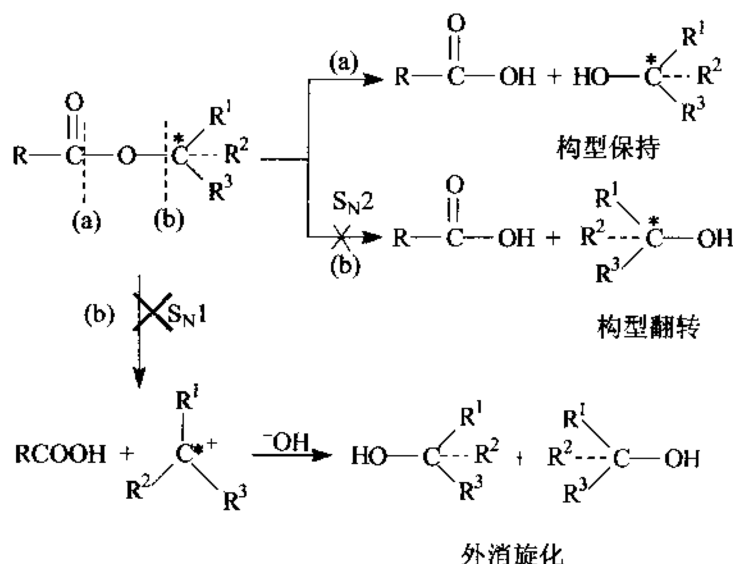
按照途径（Ⅰ）进行的称为酰氧断裂历程，简称为 AC（Acyl-Oxygen fission）；按照途径（Ⅱ）进行的称为烷氧断裂历程，简称为 AL（Alkyl-Oxygen fission）。

酸和碱都能催化酯的水解反应。酯在碱的水溶液中水解基本上不可逆；在酸溶液中水解则是可逆的，而平衡的位置决定于水和醇的相对浓度。在水溶液中有利于水解反应，在醇溶液中则有利于酯的生成。若用 A 代表酸催化，B 代表碱催化，阿拉伯数字 2 和 1 分别表示在决定反应速度的步骤中为双分子参与和单分子参与。在酯的水解反应中，常见的历程有五种：(a)碱催化酰氧断裂双分子历程(简称 $B_{AC}2$)，（b）酸催化酰氧断裂双分子历程（简称 $A_{AC}2$），（c）碱催化烷氧断裂单分子历程（$B_{AL}1$），（d）酸催化烷氧断裂单分子历程（$A_{AL}1$），（e）酸催化酰氧断裂单分子历程（$A_{AC}1$）。其中以前两种历程更普遍。

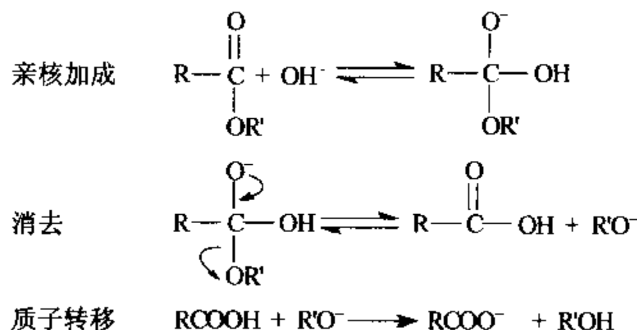
一、酯的碱催化水解

1. $B_{AC}2$ 历程

当羧酸和光学活性的醇形成的酯进行碱性水解时，得到的醇保持原有构型，这说明在酯的水解过程中醇分子中的烃基既没有变成碳正离子（因这样会导致生成外消旋化的醇），也没有发生双分子亲核取代（如发生 S_N2 反应，则会产生构型翻转），而是在整个反应过程中保持与氧键连。



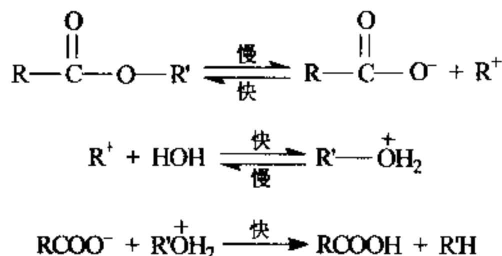
$B_{AC}2$ 历程实际上为加成—消去历程。即：



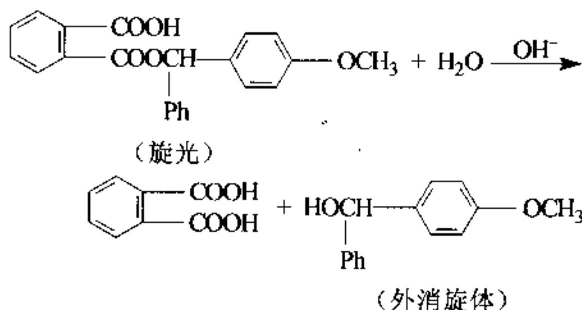
最后质子转移这一步实际上几乎不可逆，因为羧酸负离子的碱性比烷氧负离子弱得多。

2. $B_{AL}1$ 历程

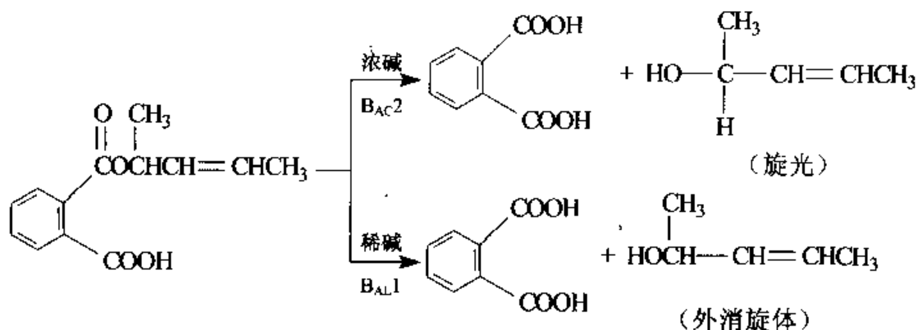
在某些结构的酯分子中，如能形成稳定的碳正离子，则水解反应按单分子烷氧断裂历程进行。



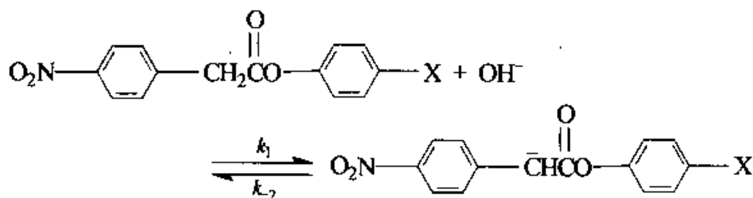
例如，旋光的邻苯二甲酸的对甲氧基二苯甲酯，碱性水解得到外消旋化的醇，说明遵从 $B_{AL}1$ 历程。

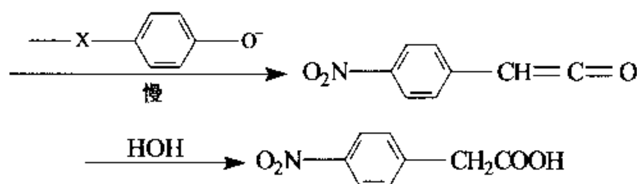


有时碱的浓度对反应历程也有较大影响，如下面的邻苯二甲酸单酯在 5mol/L 这种较浓的氢氧化钠溶液中水解按 $B_{AC}2$ 历程进行，得到光学活性的醇；而在稀氢氧化钠溶液中，则几乎全部为 $B_{AL}1$ 历程，得到外消旋化的醇。



某些酯水解的情况比较特殊，对硝基苯乙酸的芳基酯就是一个特例。它在强碱条件下水解首先生成了碳负离子，然后裂解成烯酮，烯酮加水即生成羧酸。





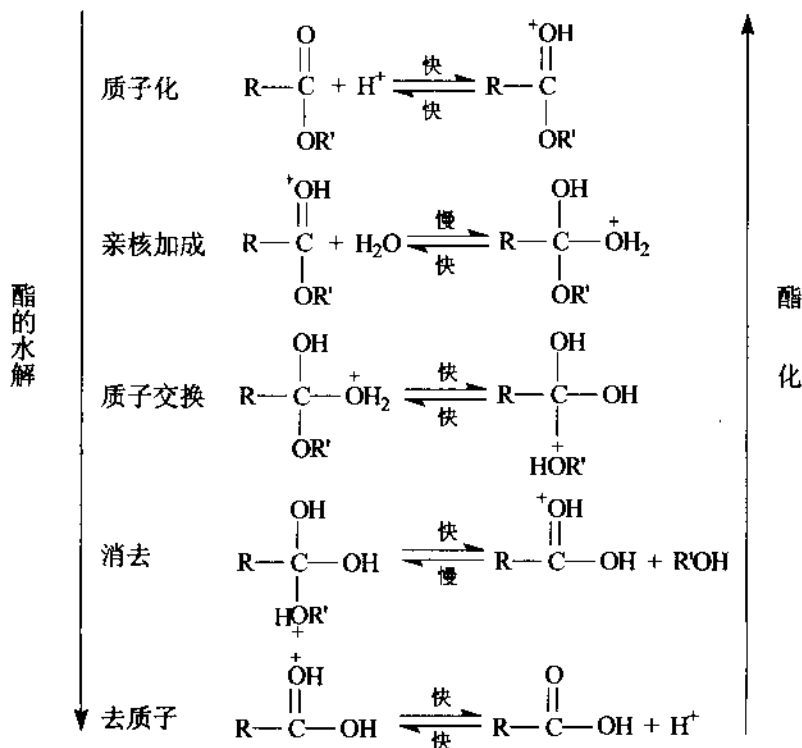
二、酯的酸催化水解

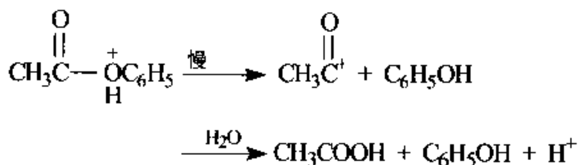
1. $A_{AC}2$ 历程

酯的酸催化水解较多的为酰氧断裂双分子历程，即 $A_{AC}2$ 历程，其逆过程即为酸催化下的酯化反应。在 $A_{AC}2$ 历程中，随着溶液酸性增加，酯的水解速度增加，此时水解速度与酸的浓度成正比，动力学上表现为二级。

$A_{AC}2$ 历程与 $B_{AC}2$ 历程相似之处为：亲核加成一步都是决定反应速度的步骤，而且都生成四面体中间体，然后都有消去过程。但二者主要有两点不同：首先是 $A_{AC}2$ 历程中的四面体中间体多具有两个质子，再一个不同点是 $A_{AC}2$ 历程的每一步都是可逆的，而 $B_{AC}2$ 历程最后一步实际上不可逆。

酯的 $A_{AC}2$ 水解历程如下：





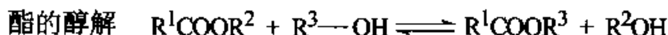
从对反应历程的分析中可以看出，取代基效应从几个方面都对酯的水解反应产生重要影响。

在酯的碱性水解中，首先酯中酰基或烷氧基中的吸电子取代基都能促进水解反应，因为吸电子基能稳定决定反应速度步骤中生成的带负电荷的四面体中间体；推电子基则对水解反应不利。第二，如果有芳基和酯中的羧基共轭，则明显地降低酯的反应活性，此时的过渡态更加稳定。第三，烷氧基作为离去基，其离去倾向的大小与R′的吸引电子能力有关。R′基团吸电子效应有利于$R'O^-$的稳定，于是$R'O^-$的离去倾向就大。芳氧基（ArO—）比烷氧基（RO—）稳定，故芳氧基更容易离去，因而芳基酯（RCOOAr）比烷基酯（RCOOR′）的水解速度要快。

此外，若烷氧基中烃基的给电子效应愈强，愈有利于生成稳定的碳正离子，且烃基的空间位阻愈大，愈不利于亲核试剂的进攻，此时酯的水解反应有利于按烷氧断裂的历程进行。

三、酯交换反应

酯的醇解反应也称为酯交换反应。实际上酯交换反应除酯的醇解外还应包括酯的酸解及两种不同酯的交换反应，但其中以酯的醇解反应最重要。



酯的醇解　$R^1COOR^2 + R^3—OH \rightleftharpoons R^1COOR^3 + R^2OH$

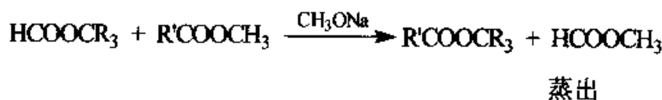


酯的酸解　$R^1COOR^2 + R^3COOH \rightleftharpoons R^2COOR^2 + R^1COOH$



酯的互换　$R^1COOR^2 + R^3COOR^4 \rightleftharpoons R^1COOR^4 + R^3COOR^2$

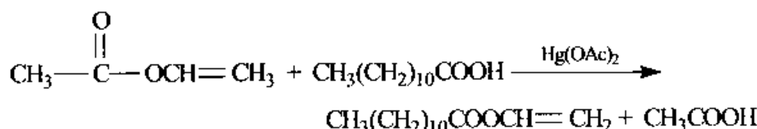
两种酯的互换反应应用较少，只有当某种酯（如R^3COOR^2）的沸点与混合物中其他酯相比低很多时才有制备价值。如可以利用甲酸甲酯的沸点很低来制备某种酸的叔醇酯。

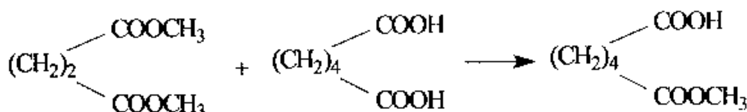


$$HCOOCR_3 + R'COOCH_3 \xrightarrow{CH_3ONa} R'COOCR_3 + HCOOCH_3$$

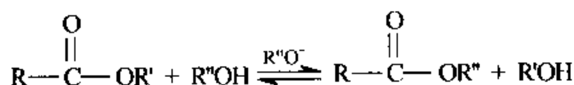
蒸出

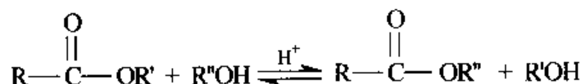
酯的酸解可用于由比较容易制得的酯与酸反应得到另一种酯。如：



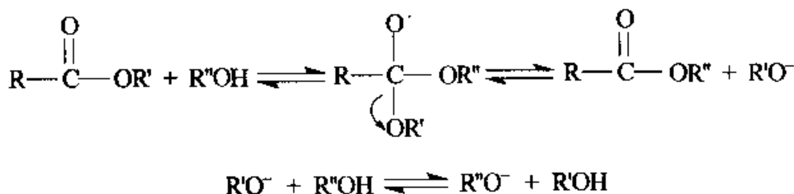


酯的醇解反应可以在酸性或碱性催化条件下进行。

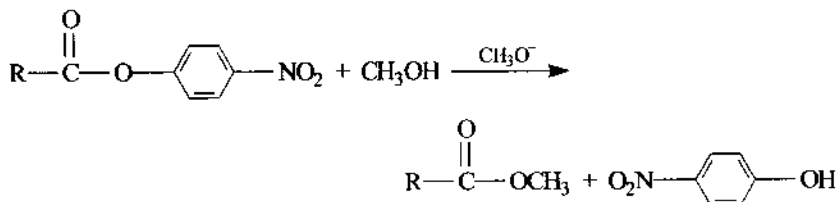




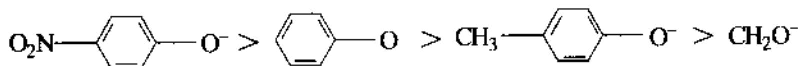
酯的醇解历程与酯的水解历程很相似，如在碱性催化下的反应历程为：



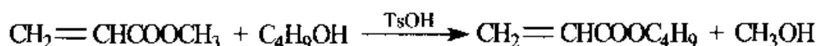
反应是可逆的，平衡到底朝哪个方向移动取决于 $R'O^-$与 $R''O^-$离去倾向的大小。如 $R'O^-$离去倾向大于 $R''O^-$，则主要得到产物 RCOOR″。烃氧基离去倾向的大小主要决定于其碱性强弱，碱性愈弱则愈容易离去。芳氧基的离去倾向一般大于烷氧基。如下面的酯交换反应就容易进行。

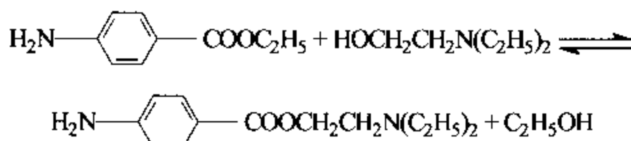


下面烃氧基离去倾向大小顺序为：

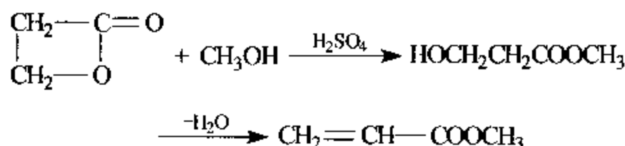


在实际制备中也常利用生成的醇沸点低，及时蒸出，即可使反应向右进行，以得到沸点较高的酯。如：

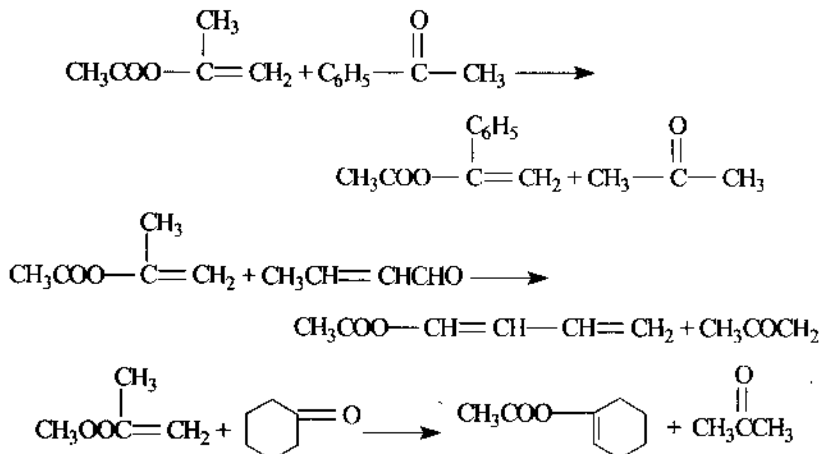




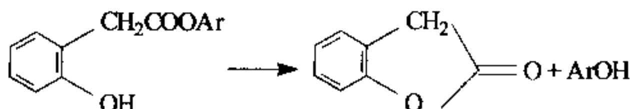
内酯也可以发生酯交换反应，生成羟基酸酯，脱水后则得到不饱和酯。如：



羧酸的烯醇酯还能与醛、酮发生酯交换反应，生成另一种烯醇酯，此反应可使高沸点醛、酮把酯中低沸点醛、酮交换出来。



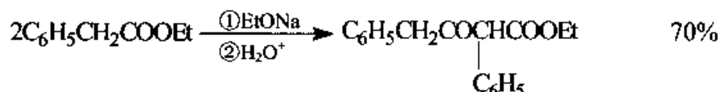
酯的醇解也可以发生在分子内。在乙酸盐缓冲溶液中，下面的邻羟基苯乙酸或邻羟基苯乙酸的芳基酯，即可发生分子内的醇解。

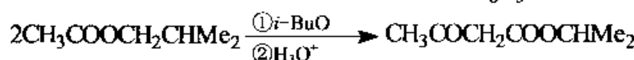


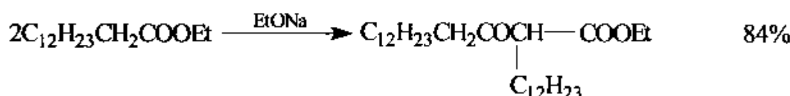
四、酯缩合反应

严格来讲，酯参与的缩合反应应该有三种类型：（1）酯的α碳进攻醛、酮羰基生成β-二酮类化合物；（2）酮的α碳进攻酯的羰基，生成β-二酮类化合物；（3）

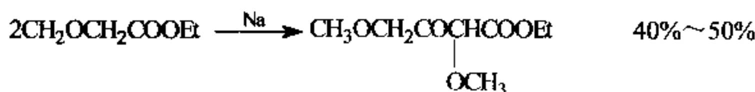
如果酯的α碳上只有一个氢原子，另外连有烷基，由于烷基的+I效应，使α氢的酸性减弱，故形成的负离子稳定性减小；而且由于缺乏第二个α氢，因而生成的β-酮酸酯不能再被醇钠作用生成稳定的共轭碱（烯醇负离子），即第□步反应不能发生，整个反应就缺乏进行到底的动力。这种情况下，只能采用更强的碱，如三苯基钠、氢化钠，才可能使缩合反应顺利进行。下面列举一些常见的酯缩合反应：

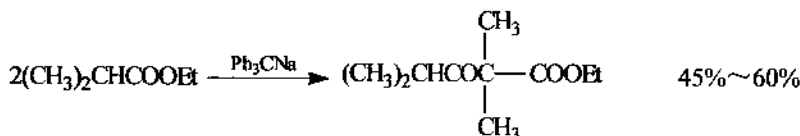


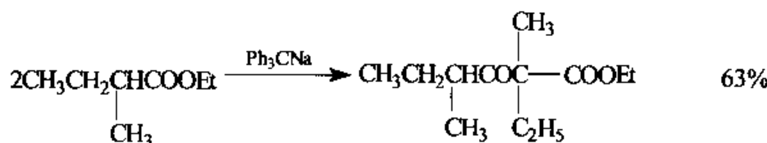




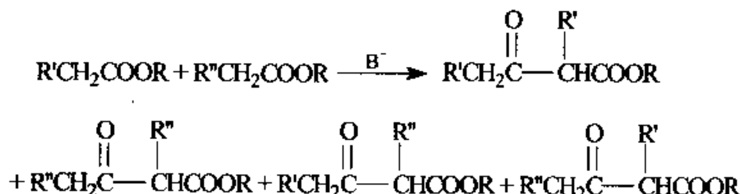








用两种不同的都具有α氢的酯缩合时，会得到四种产物。



如果采用苯甲酸酯、草酸酯、甲酸酯及碳酸酯等无α氢的酯与另一个有α氢的酯缩合，则可避免酯自身的缩合，这种缩合反应称为交叉的Claisen酯缩合。在此

种酯缩合中，有α氢的酯作为亲核试剂，而无α氢的酯则作为亲电组分，尤其是当亲电组分中羰基的活性比亲核试剂中的大时，此反应更容易发生。

常见的交叉 Claisen 酯缩合如：

$$C_6H_5COOEt + CH_3COOEt \xrightarrow[\text{②}H_3O^+]{\text{①}EtONa} C_6H_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2COOEt + EtOH \qquad 45\%$$

$$C_2H_5COOC_6H_5 + CH_3CH_2COOCHMe_2 \xrightarrow[\text{②}H_3O^+]{\text{①}EtONa} C_6H_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}HCOOCHMe_2 \qquad 53\%$$

$$\text{(2-呋喃基)}\!-\!COOEt + CH_3COOEt \xrightarrow{Na} \text{(2-呋喃基)}\!-\!COCH_2COOEt \qquad 76\%$$

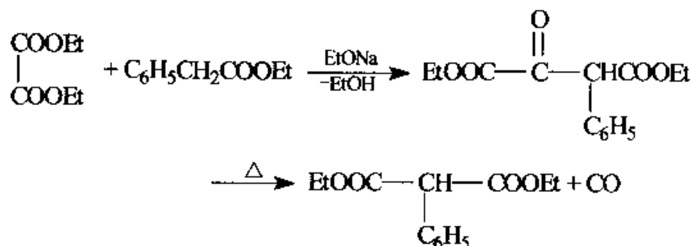
$$\begin{array}{l}COOEt\\|\\COOEt\end{array} + 2CH_3COOEt \xrightarrow{EtONa} \begin{array}{l}COCH_2COOEt\\|\\COCH_2COOEt\end{array}$$

$$\begin{array}{l}COOEt\\|\\COOEt\end{array} + CH_3\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}{=}CHCOOEt \xrightarrow{EtOK} \begin{array}{l}CH_3C{=}CHCOOEt\\\quad|\\\quad CH_2COCOOEt\end{array}$$

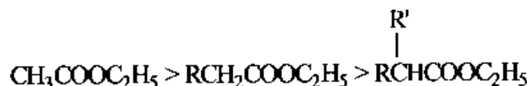
$$2\begin{array}{l}COOEt\\|\\COOEt\end{array} + \begin{array}{l}COOEt\\|\\CH_2\\|\\CH_2\\|\\COOEt\end{array} \xrightarrow{EtONa} \begin{array}{l}COOEt\\|\\CHCOCOOEt\\|\\CHCOCOOEt\\|\\COOEt\end{array}$$

$$\xrightarrow[-H_2O]{H_2SO_4} \text{2,3,4,5-四(乙氧羰基)呋喃 (EtOOC, COOEt, EtOOC, COOEt)}$$

草酸酯的缩合产物还可以在加热下失去 CO，如：



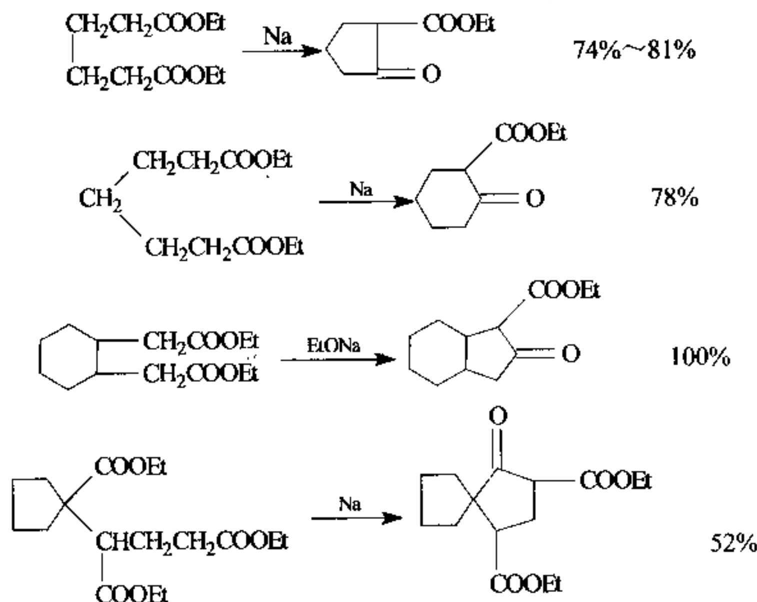
对于都含有α氢的两种不同的酯，若其α氢的酸性不同，则酸性较强的酯优先与碱作用生成碳负离子，成为亲核试剂。下面三种酯，α氢酸性强弱可以有如下顺序：



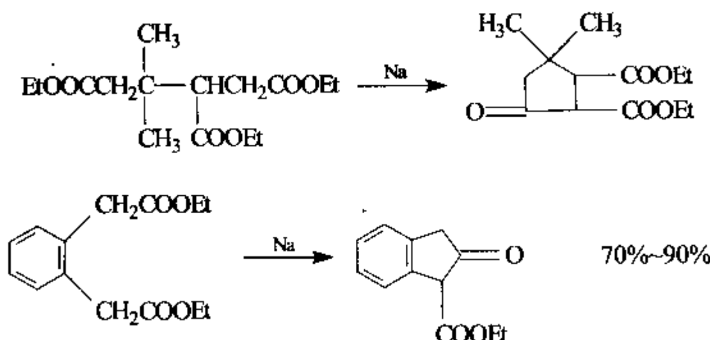
这种规律在下面讲的分子内酯缩合中体现得很明显。

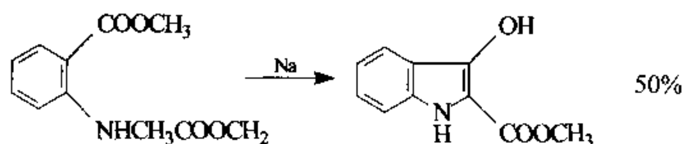
2. 狄克曼缩合反应

二元羧酸酯发生分子内缩合，生成环状β-酮酸酯的反应称为Dieckmann缩合。可以方便地用于五元、六元及七元环的β-酮酸酯的合成。

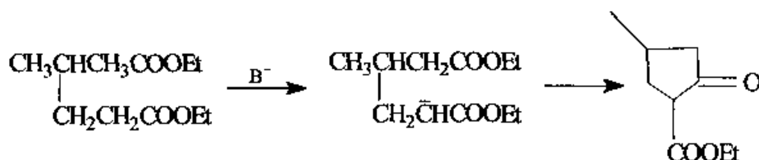


在Dieckmann缩合中，如含有两种酸性不同的α氢时，则酸性较大的α氢优先被碱夺去，由此来决定环化方向。如：

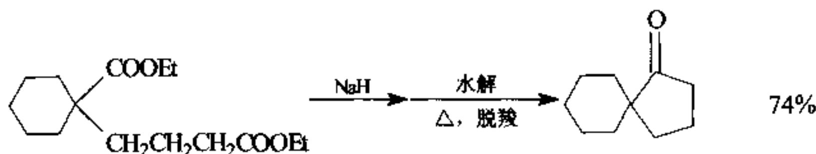


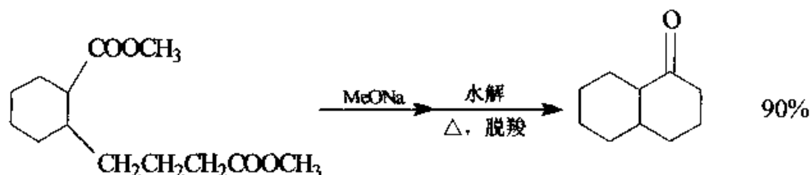


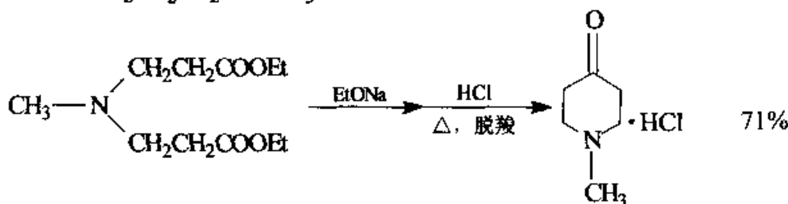
如果同一分子中两种酯α氢的酸性差别非常小，则以位阻大小来确定环化方向。



Dieckmann 缩合的产物经水解、脱羧得相应的酮类化合物，如：

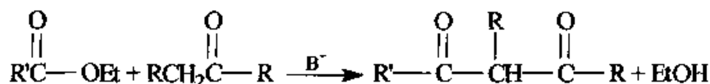




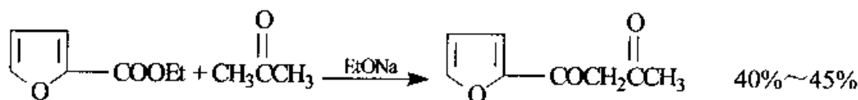


3. **酮与酯的缩合**

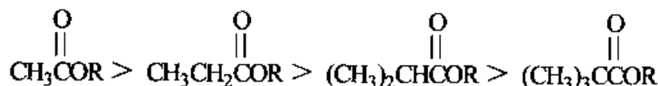
酮的α氢的酸性比酯中α氢强，故酮中的α氢更活泼，在碱的作用下生成烯醇负离子，进攻酯的羰基而发生缩合，产物为酸性更强的β-二酮，此反应也称为 Claisen 缩合。如：



反应历程为：

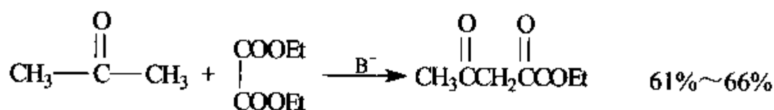


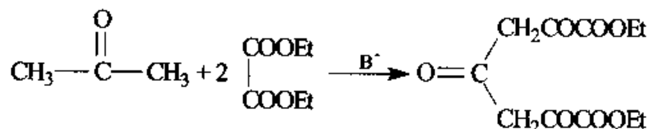
酯的活性顺序为：

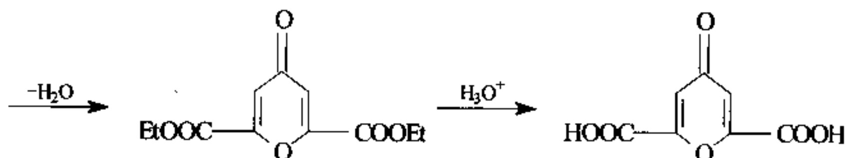


常用的碱催化剂为乙醇钠、叔丁醇钾、氨基钠、氢化钠等强碱。

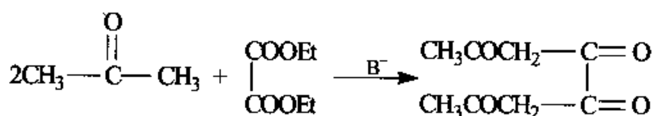
草酸酯与酮的缩合比较复杂一些，由于草酸酯两个酯基都可以反应，因此与两个α位上均有氢原子的酮缩合时，不同的物质的量的比，可得到不同的化合物。

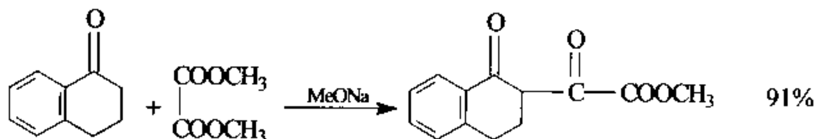




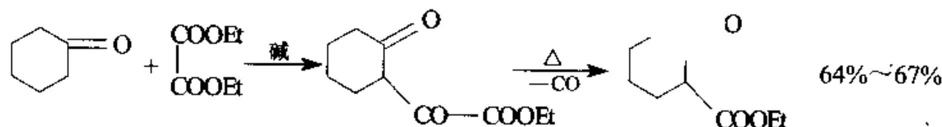


76%～79%

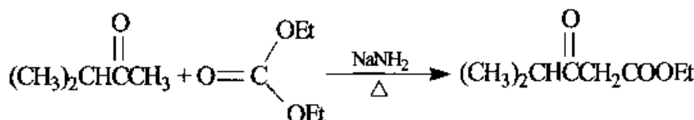


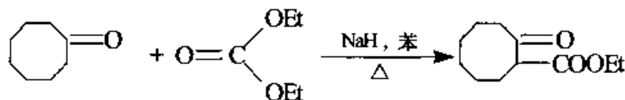


草酸酯缩合的产物加热脱去CO可得到β-酮酸酯，这是一种由酮出发制备β-酮酸酯的好方法。如：

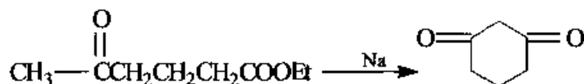


碳酸酯也能与酮缩合，但反应活性不好，如用 $NaNH_2$ 或 NaH 作催化剂，用过量的碳酸酯与酮作用，并不断蒸出反应中产生的醇，使平衡向缩合产物移动，则也可以用来合成 β-酮酸酯。

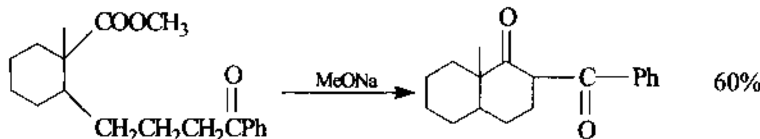




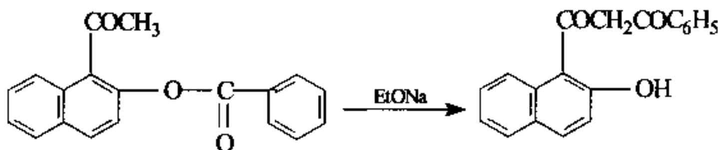
酮基与酯基相距较远的酮酸酯，还可以自身发生酮酯缩合生成五元或六元环二酮。







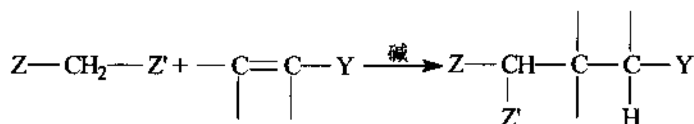
有时分子内的自身缩合变成酮酯的自行酰化反应。



第五节　麦克尔加成

亲核性的碳负离子（或烯醇负离子）与亲电性的共轭体系进行的共轭加成反应称为 Michael 反应或 Michael 加成。亲电的共轭体系可以是 α, β-不饱和羰基化合物、α,β-不饱和腈等。

可以用下面的通式来表示 Michael 反应：



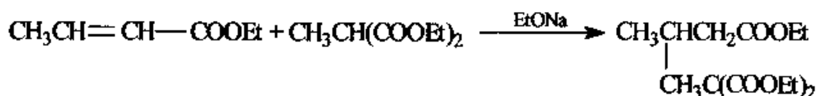
这里 Y 代表—CHO、—COR、—COOR、—CN、—NO_2、—$CONH_2$、—SO_2R 等吸电子基；ZCH_2Z'表示含有活泼氢的化合物，如丙二酸酯、β-酮酸酯、氰基乙酸酯，以及醛、酮、腈、硝基化合物等。

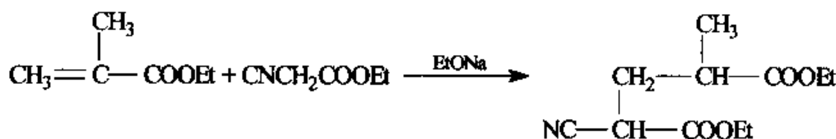
在 Michael 反应中，常用的催化剂有胺、醇钠、三苯甲基钠等。反应中常用苯类、醇和二氧六环等作溶剂。

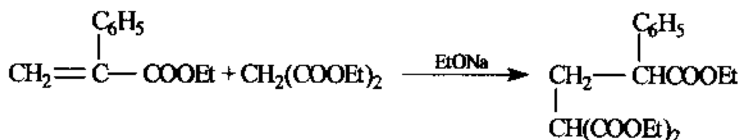
一、Michael 反应的主要类型

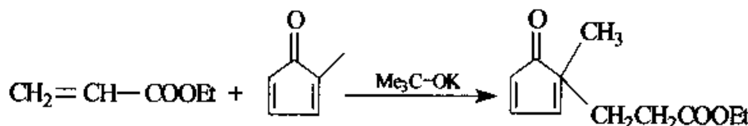
在 Michael 反应中，如果把含有活泼氢的化合物（ZCH_2Z'）称为给予体，而把亲电共轭体系称为接受体（即 C=C—Y），则可以把常见的 Michael 反应分为下面三类：

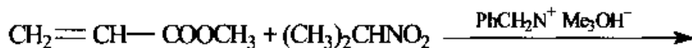
（1）接受体为 α,β-不饱和酯：

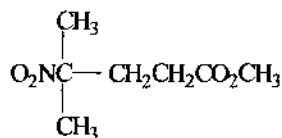


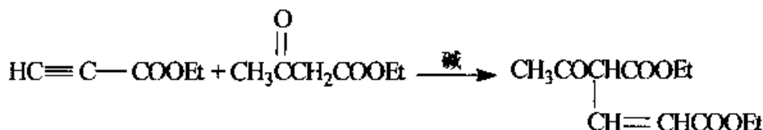




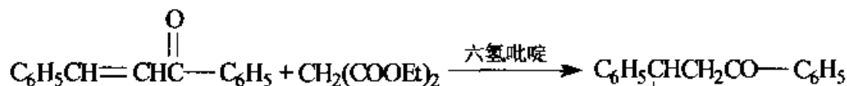


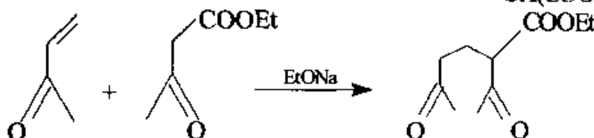


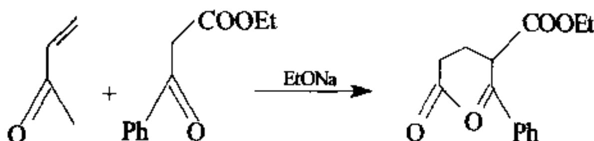


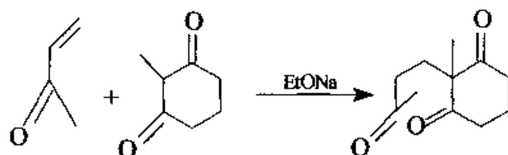


（2）接受体为α,β-不饱和醛、酮：

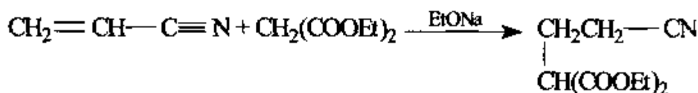


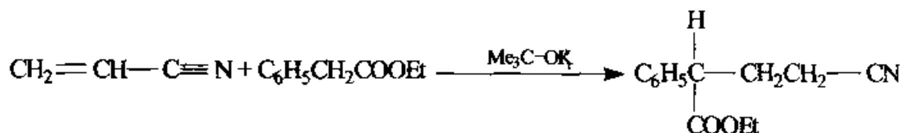




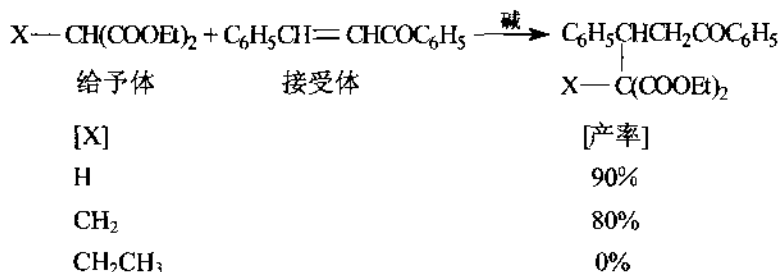


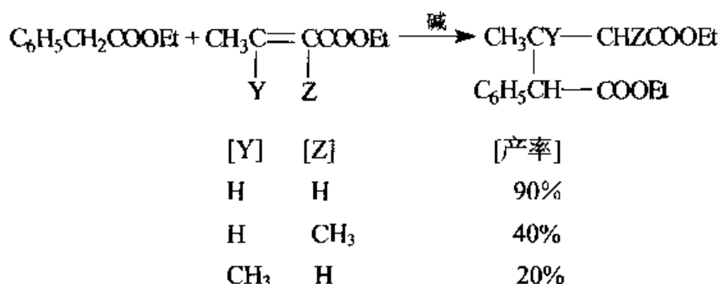
（3）接受体为α,β-不饱和腈：

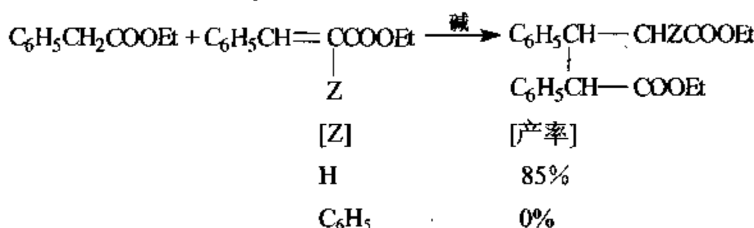


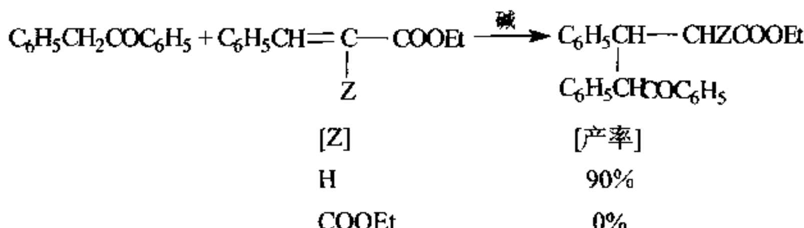


在 Michael 反应中，反应物的结构直接影响到反应的速度。当给予体（含活泼氢化合物）的活性亚甲基上连有给电子的烷基时，加成的反应速度减小，加成产物的产量降低。接受体分子的 α 位或 β 位上连有烷基或苯基时，由于给电子效应（+I，+C）及空间效应的影响，也降低加成反应速度，使加成产物产量下降。如：



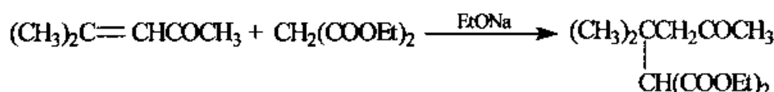




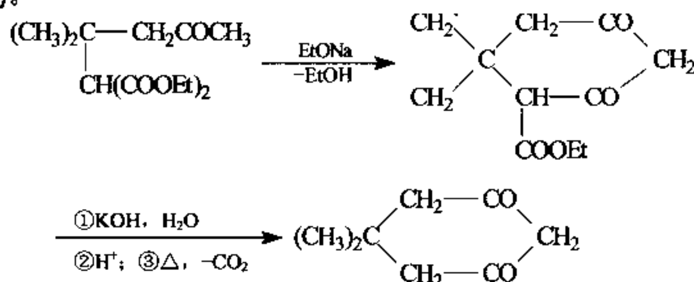


Michael 反应是可逆的，碱性过强，可能引起反应的逆转或进一步产生其他的副反应。所以应尽可能采用比较温和的反应条件，如采用较低的反应温度，缩短反应时间并使用碱性较弱的六氢吡啶就是这一目的。下面的 Michael 反应，用 RONa 作催化剂，当 RONa 为 1/6～1/3 mol 时，主要得到 Michael 加成产物；而 RONa 为 1

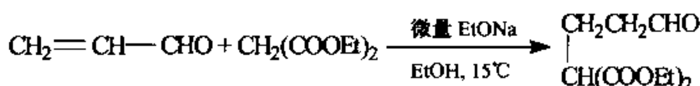
mol 时，且反应温度较高、时间较长，则会进一步发生其他缩合等反应或逆 Michael 反应。



此加成产物可进一步发生分子内酯缩合，并可进一步在合适的条件下得到水解、脱羧的产物。



值得指出的是，一般的 α,β-不饱和醛与活泼亚甲基化合物（ZCH_2Z'）通常发生 Knoevenagal 反应，而丙烯醛则例外，它与活泼亚甲基化合物发生 Michael 加成反应，这可能由于与其他 α,β-不饱和醛相比，丙烯醛的空间位阻最小。

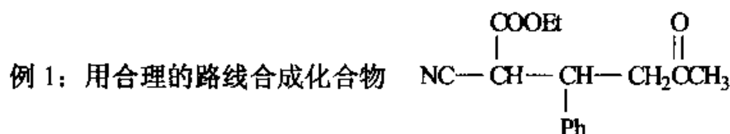


三、Michael 反应的应用

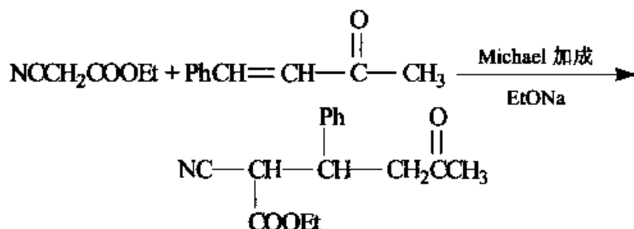
Michael 反应在合成中有很多重要应用，可以合成出多种链状化合物与环状化合物，尤其是可以作为合成 1,5-二羰基化合物的很好方法。

下面三个合成例子都采用了 Michael 反应作为其中的关键步骤。

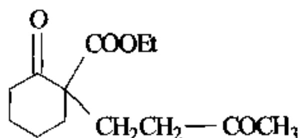
例 1：用合理的路线合成化合物



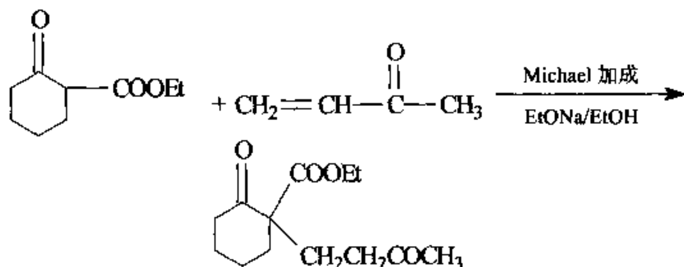
合成：



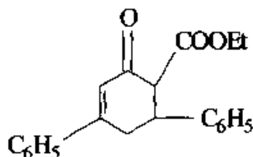
例 2：从合适的原料出发合成化合物



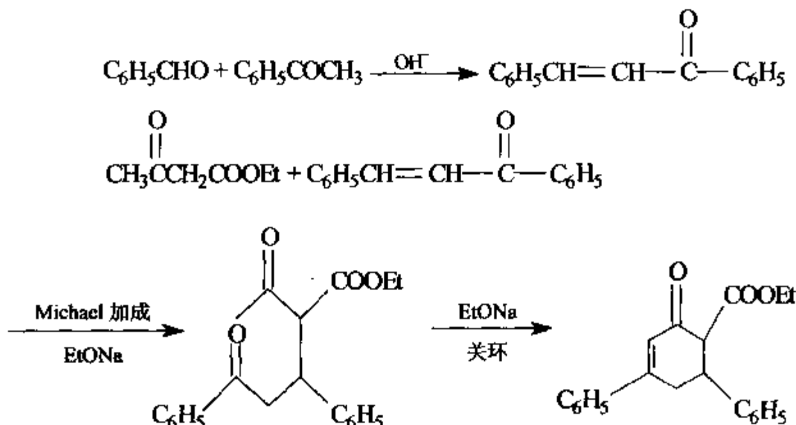
合成：



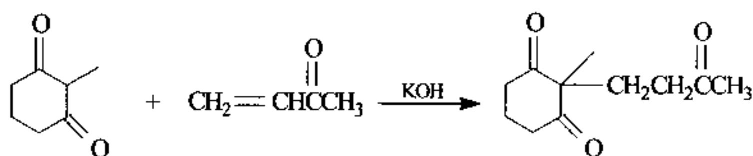
例 3：用合理的路线合成化合物

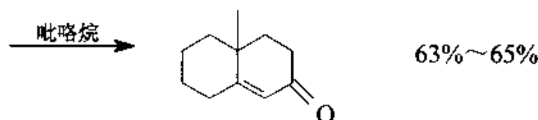


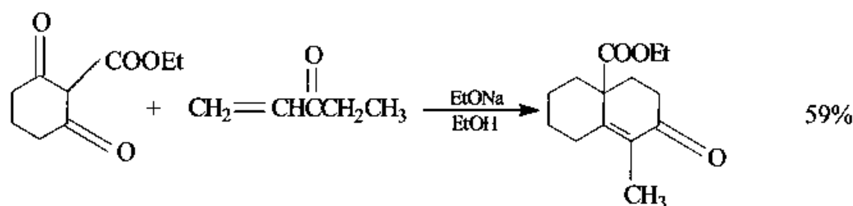
合成：



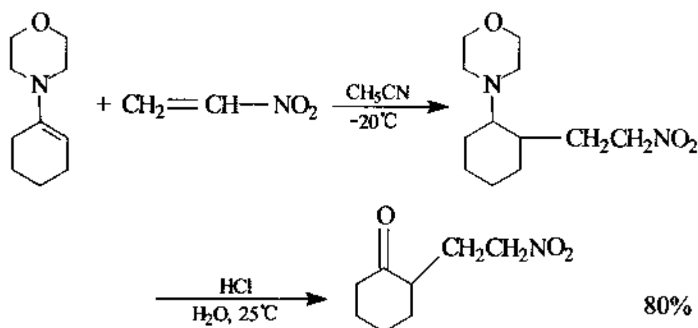
Michael 加成的产物可以进一步通过分子内羟醛缩合或酯缩合等反应，形成环状化合物。Michael 加成产物再通过分子内的羟醛缩合是合成六元环化合物的好方法，此即著名的鲁宾逊（Robinson）成环反应。此成环方法在合成甾族化合物中得到重要应用。



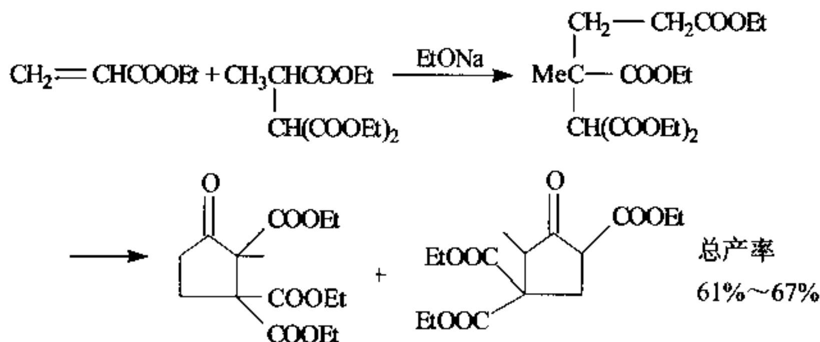




为了提高酮的反应活性，可以利用酮生成烯胺后再与 α,β-不饱和羰基化合物加成，这为 Michael 反应提供了另一条有用的路线。



某些时候，Michael 加成产物还可以进一步发生 Dieckmann 缩合得到环状化合物。



第八章　分子重排反应

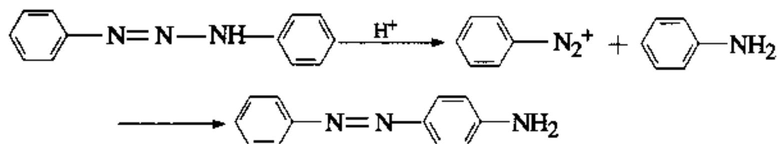
许多有机化学反应，在反应过程中，只是反应物分子中官能团的变化，分子的骨架未发生改变，但也有一些有机反应，反应前后分子的骨架发生变化，这就是分子重排反应。即分子重排反应是指分子中的某些原子或基团发生迁移，使分子的碳路发生变化的一类反应。分子重排反应常简称为重排反应。

第一节　分子间重排和分子内重排

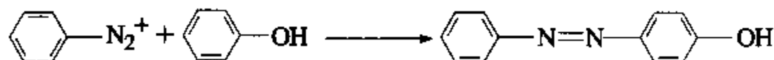
按迁移基团是否脱离原来分子的范围可将重排反应分为分子间重排和分子内重排。

一、分子间重排

分子间重排，迁移基团脱离原来分子的范围，可以与其他分子结合，这与普通的先分解再结合的反应类似。例如，苯基重氮氨基苯的重排。



如果向反应混合物中加入苯酚，则可以得到对羟基偶氮苯：

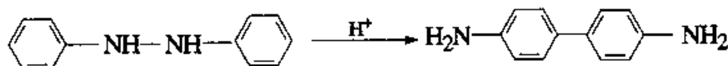


这说明反应过程中生成的重氮盐离子脱离了原来分子的范围，可以与其他分子结合，因此属于分子间重排。

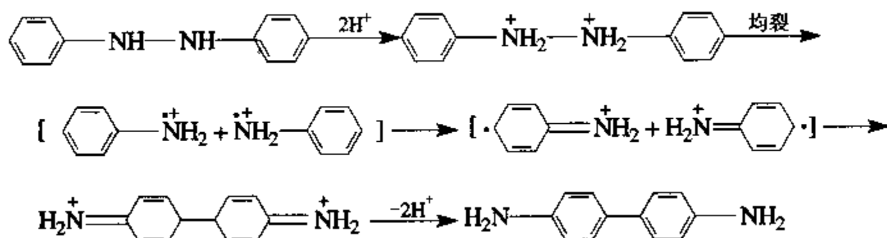
分子间重排，就其实质而言，并不是真正的分子重排反应。例如苯基重氮氨基苯的重排其实就是一个偶联反应而已，只不过是前面多了一步苯基重氮氨基苯的分解。真正的分子重排反应应是一个分子的改组过程，即分子内重排。

二、分子内重排

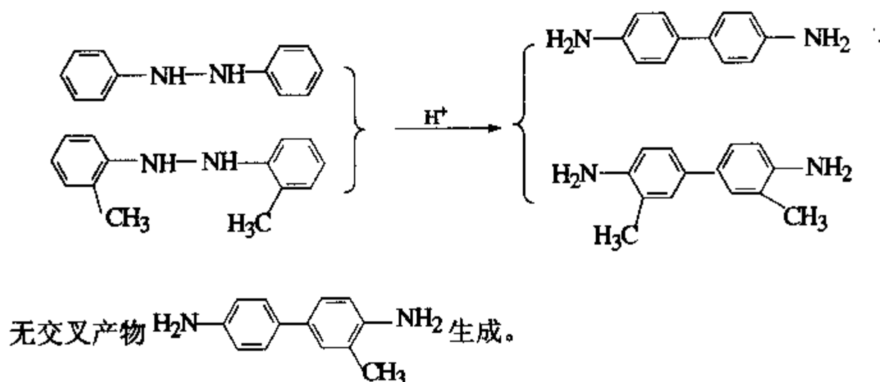
分子内重排，迁移基团始终未脱离原来分子的范围，故重排发生在分子内部。例如，联苯胺重排：



联苯胺重排的历程，现在还没有一个统一的认识，有人认为是通过正离子自由基历程进行的。



联苯胺重排是分子内重排，这是人们公认的。用氢化偶氮苯和 2,2-二甲基氢化偶氮苯进行交叉实验，只得到两种产物。

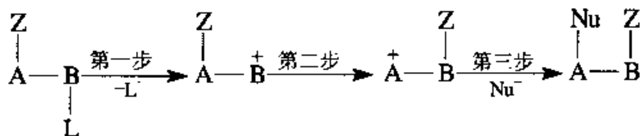


无交叉产物 H_2N—⟨⟩—⟨⟩—NH_2（CH_3）生成。

分子间重排和分子内重排的判断并不困难。通过混入不同的重排反应物，看有无交叉重排产物生成；或通过旋光重排反应物，观察重排过程中迁移基团的构型有无变化，都可以进行判断。今后所述的重排反应都是分子内重排。分子重排反应，按反应历程分类，可分为亲核重排、亲电重排和自由基重排，它们的迁移基团分别是亲核的、亲电的和自由基。还有一类按协同反应历程进行的重排，如 Cope 重排和 Claisen 重排，将在周环反应中进行讨论。本章主要讨论亲核重排和亲电重排。

第二节 亲核重排

亲核重排是最常见的一类分子重排反应，在亲核重排中，迁移基团带着一对电子转移到缺电子的原子上，这个缺电子的原子可以是正离子，也可以是碳烯或氮烯，总之，其外层必须只有六个电子。亲核重排反应历程一般分为三步：第一步是缺电子原子的形成；第二步是迁移基团带着一对电子转移到缺电子原子上，这样，原来迁移的始点成为缺电子中心；第三步，为满足迁移始点的八电子结构，一般与亲核试剂结合或通过β-消除，完成重排过程。但在实际反应中有时是两步甚至三步同时发生的。这三步可表示为：



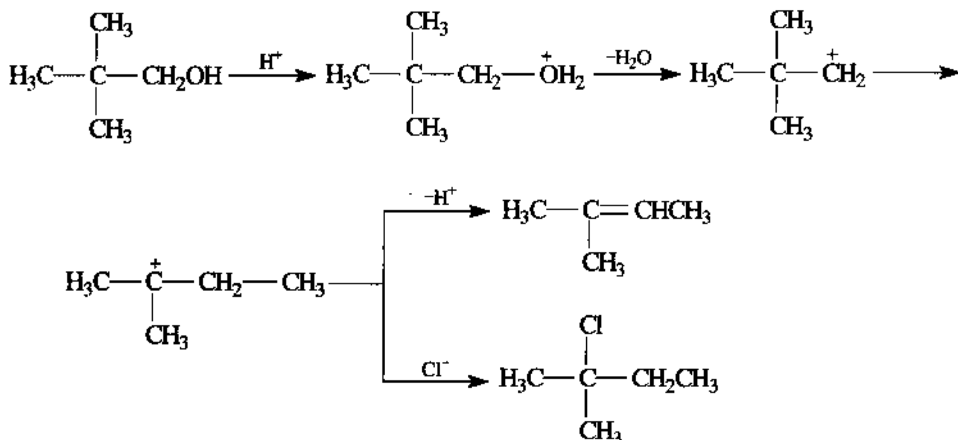
亲核重排中绝大多数为1,2-迁移，上式所示就是一个1,2-迁移。

下面将根据缺电子原子的不同，对亲核重排加以介绍。

一、碳正离子的重排

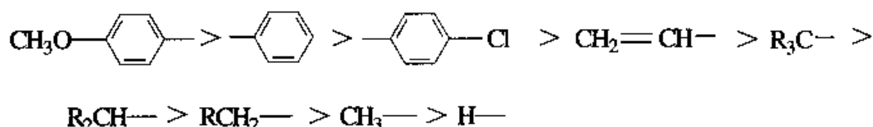
1. 瓦格涅尔—米尔文（Wagner-Meerwein）重排

通过碳正离子中间体进行的取代、消除和加成反应有时会发生碳骨架的重排，这类重排广义地都称为Wagner-Meerwein重排，例如新戊醇在酸性条件下发生的重排：



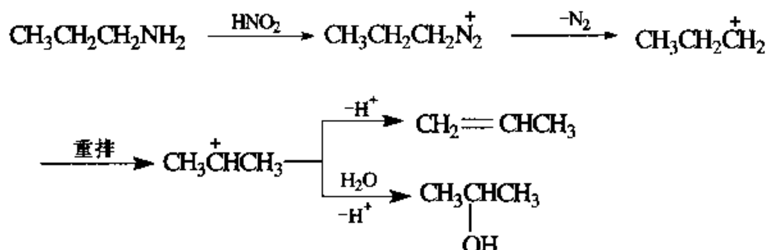
显然，Wagner-Meerwein重排的动力是由不太稳定的碳正离子重排成更加稳定

的碳正离子，迁移基团的活性次序大致如下：

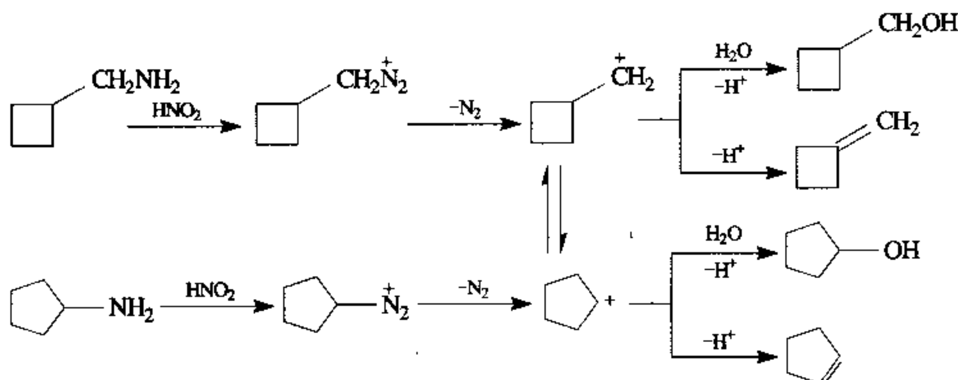


2. 捷姆扬诺夫（Demyanov）重排

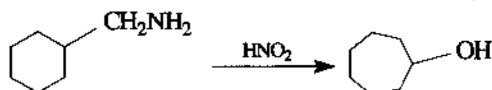
Demyanov 重排是指脂肪族或脂环族伯胺与亚硝酸反应时发生的脱氮重排。



脂环族伯胺在 HNO_2 作用下发生的重排反应，常常伴随着扩环和缩环。例如：

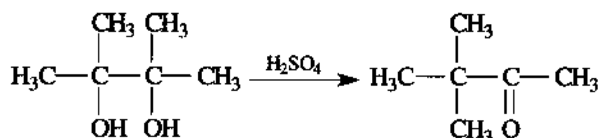


Demyanov 重排也是一种碳正离子重排，可以看成 Wagner- Meerwein 重排的扩展，在合成上用于制备含三元到八元环的脂环化合物。



3. 片呐醇（Pinacol）重排

2,3-二甲基-2,3-丁二醇（片呐醇，Pinacol），在无机酸作用下转变为甲基叔丁基酮（片呐酮，Pinacolone）的反应，称为片呐醇（Pinacol）重排。



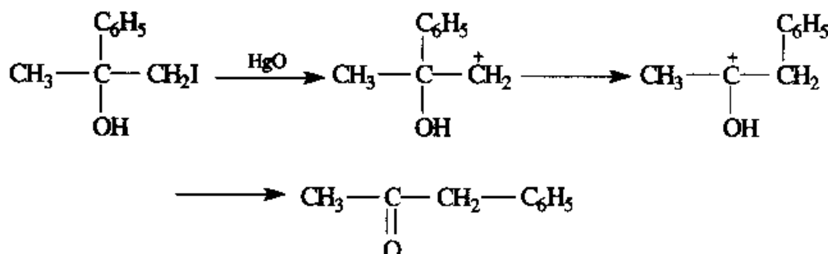
推而广之，所有由邻二醇经酸催化重排成酮的反应都称为 Pinacol 重排。

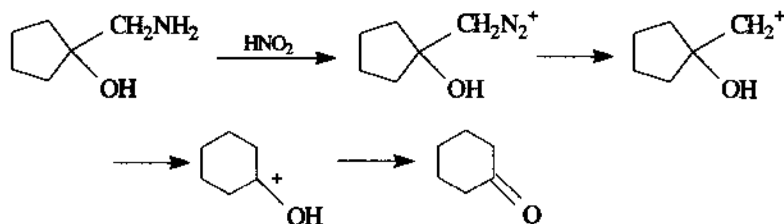


Pinacol 重排的历程，一般认为首先是质子进攻羟基，再失去一分子水，形成具有缺电子的碳正离子，然后甲基发生迁移，缺电子中心转移到连有羟基的碳原子上，然后失去质子生成羰基。

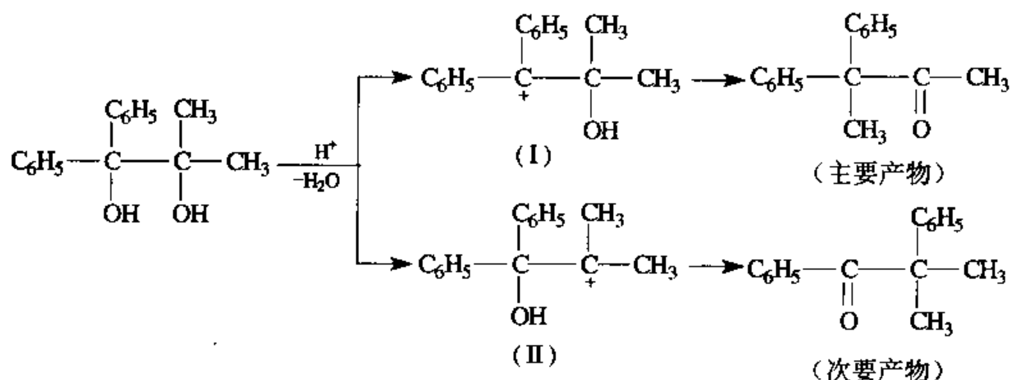
叔碳正离子之所以能重排为连有羟基的碳正离子，是因为后者的共振杂化体质子化酮中各原子都满足八电子结构，比叔碳正离子更稳定。

除邻二醇外，β-氨基醇、β-卤代醇也可发生类似的重排反应，一般称为半 Pinacol 重排。



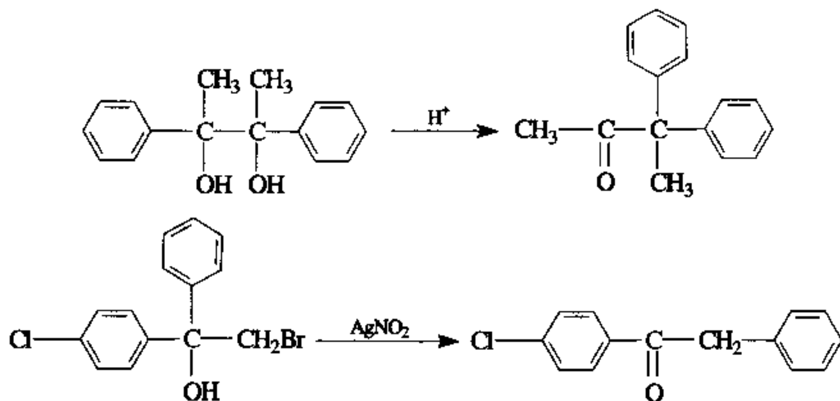


在 Pinacol 重排中，当两个羟基的 α-碳原子上所连基团不同时，则哪一个羟基优先质子化后脱水取决于生成的碳正离子的稳定性。

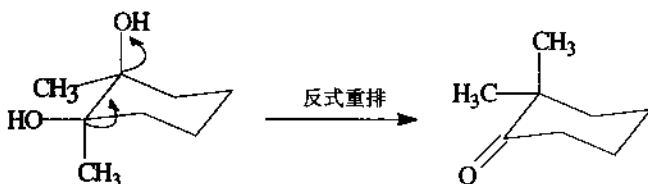


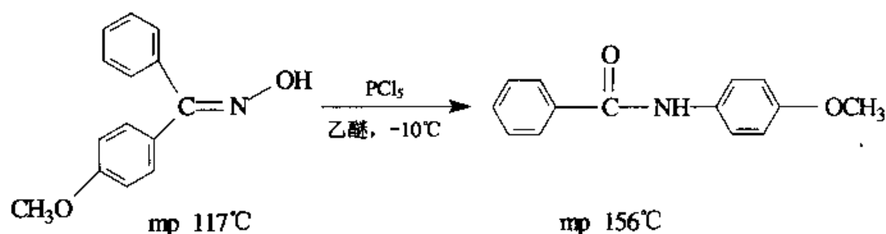
在上面的例子中，由于碳正离子（Ⅰ）比（Ⅱ）稳定，所以由（Ⅰ）得到的产物是主要产物。

形成碳正离子之后还有不同取代基的迁移倾向大小问题，一般情况下该顺序为：芳基＞烷基＞氢，但也有例外，氢的迁移有时甚至优先于芳基。若芳基的间位有供电基，将使迁移倾向增加；反之，连有吸电基将降低其迁移倾向。这是由于迁移是亲核的，电子云密度越大，亲核性越强。至于芳基邻位连有基团，即使是供电基也会降低迁移倾向，这是受空间效应的影响。下面是两个例子：

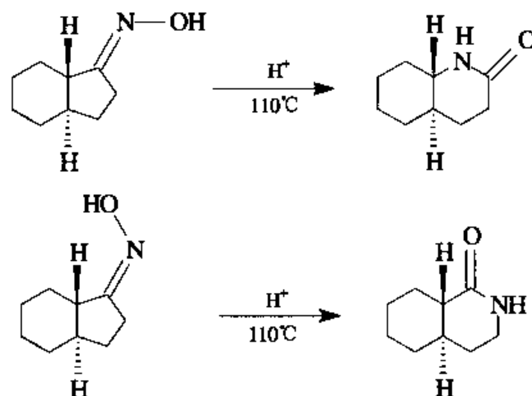


重排反应的立体化学表明，迁移基团是从离去基团的背面进攻并迁移至缺电子碳原子上的。

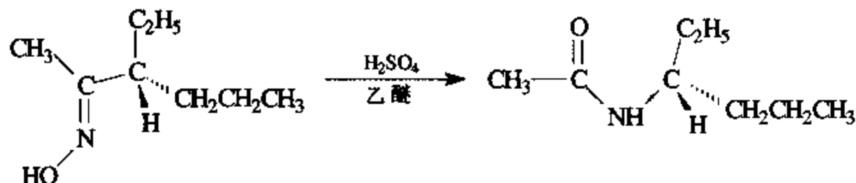




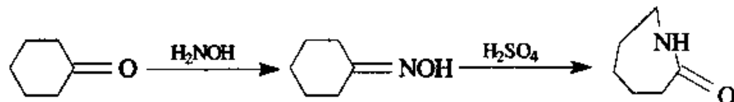
再如：



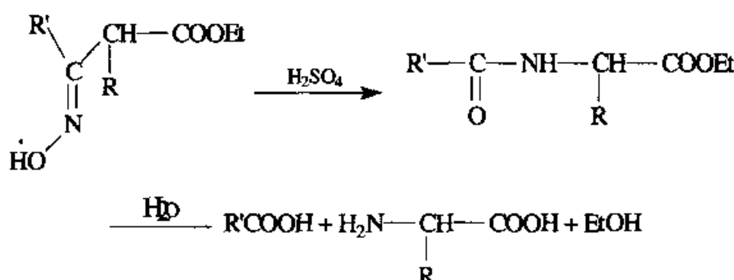
在 Beckmann 重排反应中，迁移基团如果含有手性碳原子，则迁移后构型保持不变。例如下列具有光学活性的酮肟，在乙醚中以硫酸催化重排，得到迁移基团构型保持不变的酰胺，光学纯度可达 99%。



Beckmann 重排在工业上有重要应用。合成尼龙-6 的单体己内酰胺就是环己酮肟通过 Beckmann 重排得到的。

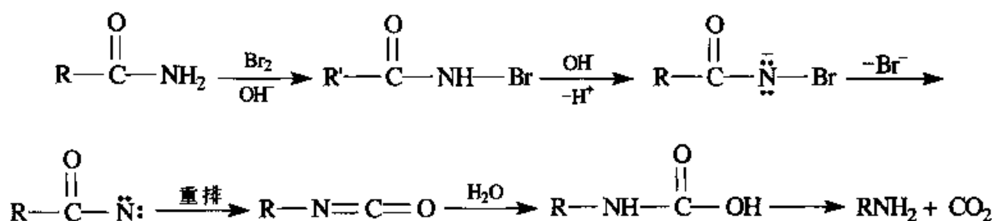


Beckmann 重排也用来合成 α-氨基酸。

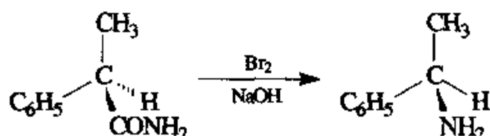


2. 霍夫曼（Hofmann）重排

Hofmann 重排是指氮原子上没有取代基的酰胺在碱性介质中与氯或溴作用，重排为异氰酸酯，后者水解生成伯胺和二氧化碳的反应。反应历程中经由酰基氮烯中间体：



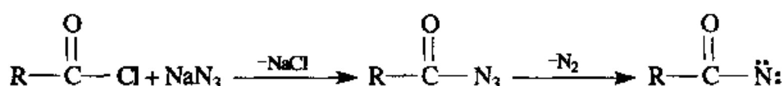
酰胺分子中可以迁移的只有一种烃基，烃基的性质可影响迁移的速度。给电子的烃基反应速度快，吸电子的烃基反应速度慢。当烃基具有光学活性时，迁移后的构型保持不变。例如：



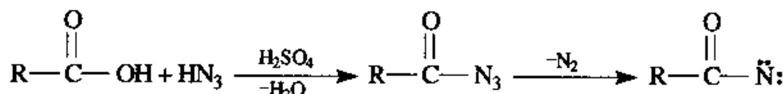
3. 柯提斯（Curtius）重排和施密特（Schmidt）重排

Curtius 重排和 Schmidt 重排与 Hofmann 重排一样都是经过中间体酰基氮烯，重排为异氰酸酯，再水解生成伯胺和二氧化碳的反应。它们得到酰基氮烯的方法是酰基叠氮化物脱氮气，这与 Hofmann 重排不同。Curtius 重排由酰氯和叠氮化钠合成酰基叠氮化物，而 Schmidt 重排则是应用羧酸与叠氮酸在硫酸催化下的脱水缩合。

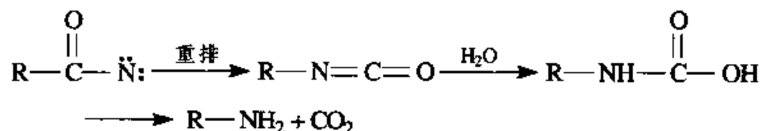
Curtius 重排：



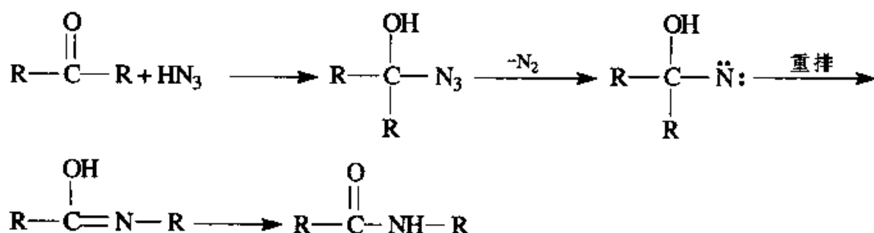
Schmidt 重排：



得到酰基氮烯中间体后的反应与 Hofmann 重排一样：



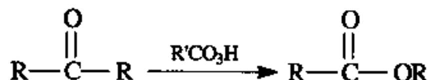
此外，酮也可与叠氮酸反应，经脱氮、重排后得到取代酰胺，这也叫做 Schmidt 重排。



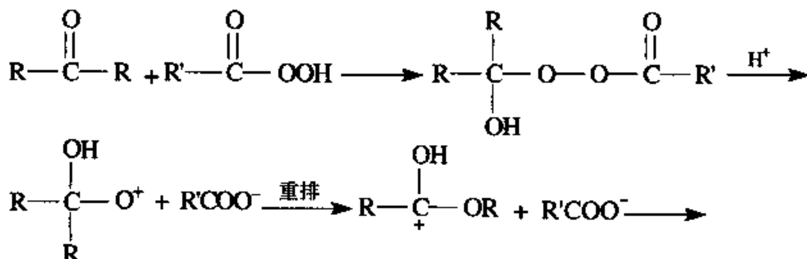
三、缺电子氧的重排

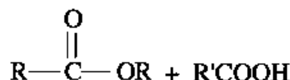
1. 拜耳尔—魏利格（Baeyer-Villiger）重排

酮被过氧化氢或过氧酸氧化生成酯的反应称为 Baeyer-Villiger 重排反应，也叫 Baeyer-Villiger 氧化反应。过氧化三氟乙酸是应用最广、反应性能最强的氧化剂，其他过氧酸如过硫酸、过氧苯甲酸、过氧乙酸等也有应用。

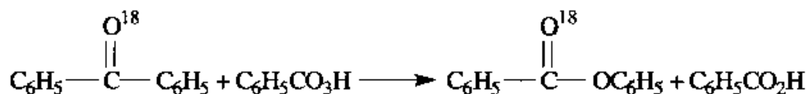


反应历程首先是过氧酸与羰基的加成，然后过氧键异裂得到缺电子的氧正离子，随后烃基重排到这个氧正离子上。

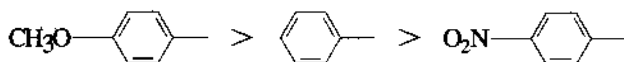




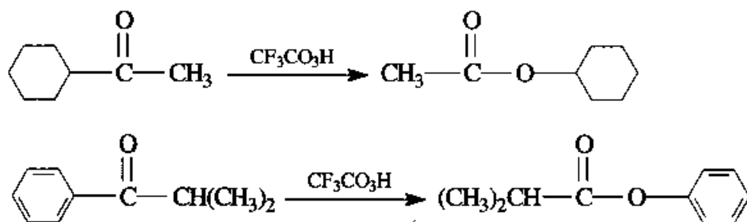
用 O^{18} 标记的酮与没有标记的过氧酸反应，结果 O^{18} 出现在酯的羰基上，从而为上述历程提供了有力的证据。



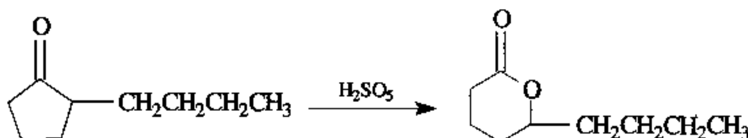
若以不对称酮为原料，则由于是亲核重排，基团亲核性越强，迁移的倾向性越大，大致顺序为：芳基＞叔烷基＞仲烷基＞伯烷基＞甲基。在苯环上引入供电子基将增加其迁移能力，引入吸电基则减弱其迁移能力。



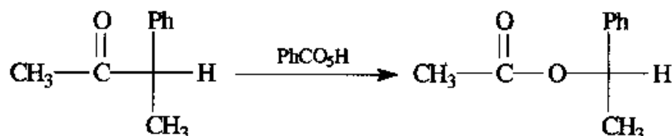
例如：



环酮在过氧酸作用下，重排为内酯。



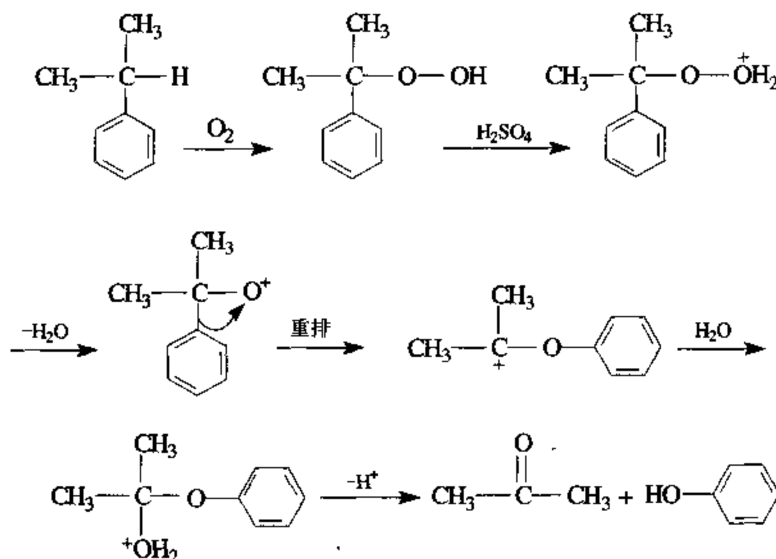
在 Baeyer-Villiger 重排过程中，如果迁移基团是手性的，则重排后构型保持不变，例如：



2. 过氧化氢烃的重排

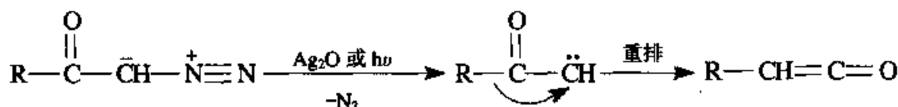
烃类化合物被 O_2 氧化生成氢过氧化物，在酸催化下，O—O 键断裂生成缺电子的氧正离子，然后烃基从碳原子上重排到该氧原子上，称为氢过氧化物重排。氢过氧化物重排的一个重要例子是过氧化氢异丙苯的重排，这是工业上大规模生产苯酚

的反应。

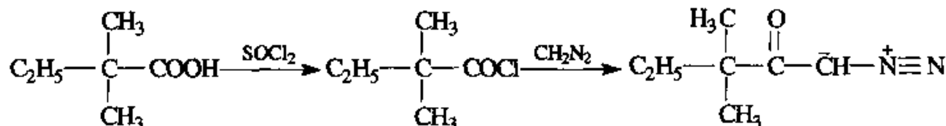


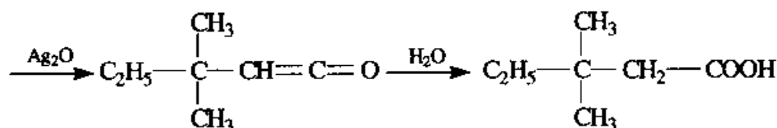
四、碳烯的重排

在反应过程中，生成缺电子中心为碳烯的重排反应中，比较重要的是武尔夫（Wolff）重排。Wolff 重排是由重氮酮脱氮生成酰基碳烯，再重排成乙烯酮衍生物的一类反应。



Wolff 重排是阿恩特－艾斯特（Arndt-Eistert）反应的核心反应，Arndt-Eistert 反应是由一个羧酸增加一个碳原子变成高一级羧酸及其衍生物的一系列反应，例如：

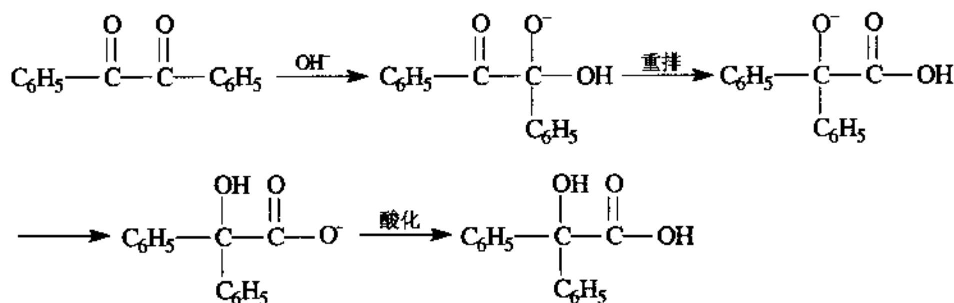




最后一步如果是醇解，产物将是酯；如果氨解，则得到酰胺。

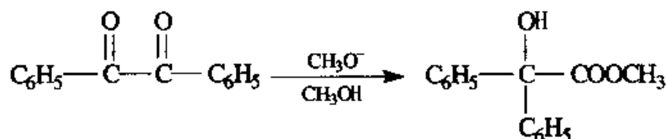
五、二苯羟乙酸重排

二苯基乙二酮在强碱作用下，重排生成二苯羟乙酸盐，再酸化得二苯羟乙酸，一般称为二苯羟乙酸重排。



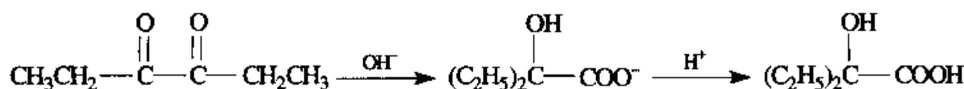
二苯羟乙酸重排也是亲核重排历程，但与前边讨论的亲核重排反应不同的是，迁移基团不是迁移到一个外层只有六个电子的缺电子原子上，而是迁移到一个羰基碳原子上，就像对羰基发生了亲核加成一样。由于羰基氧可容纳一对 π 电子而形成稳定的氧负离子，故促进了迁移的进行。

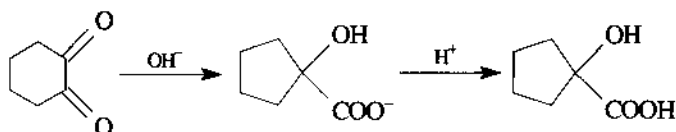
如用 RO^-代替 OH^-，则重排生成相应的羟基酸酯。



所用 RO^-一般是 CH_3O^-和$(CH_3)_3CO^-$，不用 $CH_3CH_2O^-$和$(CH_3)_2CHO^-$，因为它们容易被氧化，而将二苯乙二酮还原为 α-羟基酮。

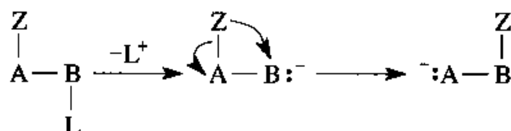
二苯羟乙酸重排并不限于二苯基乙二酮，芳香族、脂肪族、脂环族及杂环族的 α-二酮都可发生这类重排反应。例如：





第三节　亲电重排

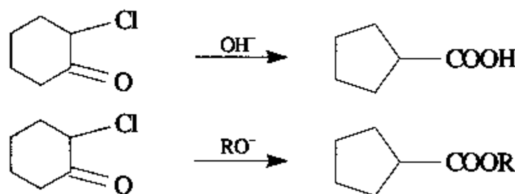
与亲核重排相反，亲电重排反应中，反应物首先消去一个正离子，产生碳负离子或其他具有活泼的未共用电子对的中心，迁移基团不带电子对，而是以正离子的形式转移过来。这个过程可表示为：



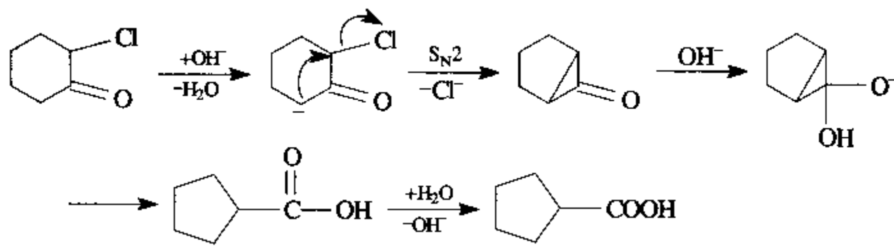
亲电重排反应较少，没有亲核重排那么普遍，这里只介绍几个比较重要的亲电重排反应。

一、法沃斯基（Favorskii）重排

α-卤代酮在 OH^-或 RO^-的作用下加热，重排而生成相同碳原子数的羧酸或羧酸酯，称为 Favorskii 重排。

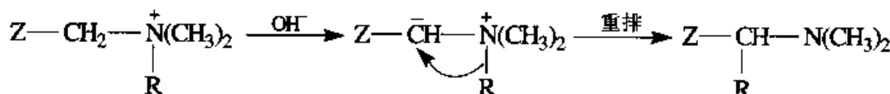


其反应历程为：

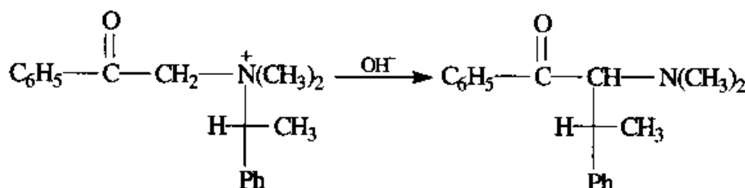


二、斯蒂文斯（Stevens）重排

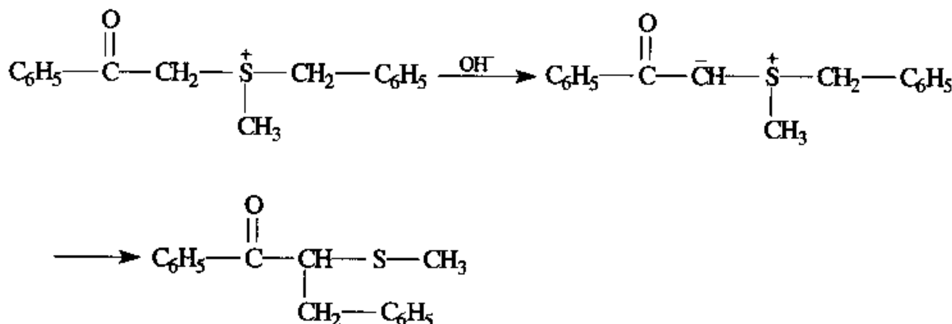
在 α-碳原子上连有吸电子基的季铵盐，在强碱作用下，烃基由氮原子迁移到邻近碳负离子上得到叔胺的反应称为 Stevens 重排。



式中，Z 一般为酰基，如 CH_3CO—、C_6H_5CO—等，常见的迁移基团 R 为苄基、烯丙基、二苯甲基等。若迁移基团为手性基，则重排后手性碳原子的构型保持不变。

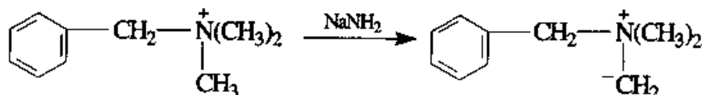


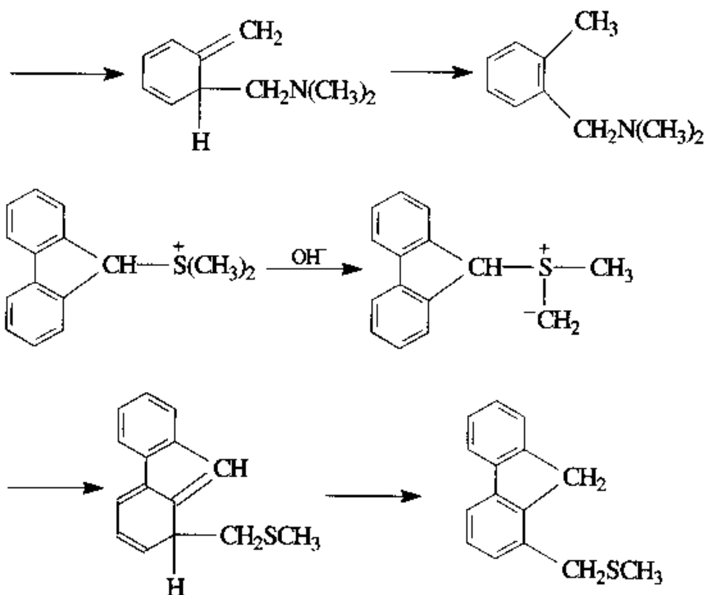
叔锍盐也可发生这一类重排反应。



三、苏米利特（Sommelet）重排

没有吸电子基团的季铵盐或叔锍盐，如果有一个基为苯甲基，在强碱作用下夺取烷基的 α-氢原子生成碳负离子，然后苯环从邻位重排到 α-碳原子上，生成叔胺或二烃基硫醚，这种重排反应叫做 Sommelet 重排。

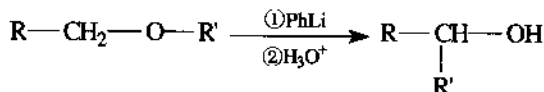




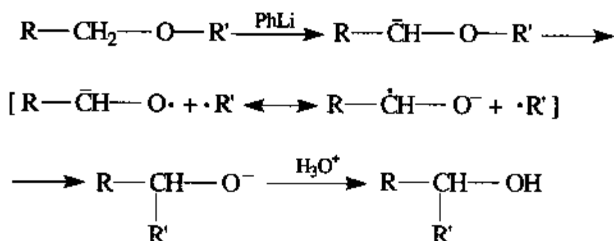
但季铵盐或叔锍盐所连接的烷基上必须没有 β-氢原子时才可以发生这样的重排，否则将首先发生消除反应。

四、魏狄希（Wittig）重排

醚在强碱的作用下，氧原子一侧的烃基迁移到另一侧的 α-碳原子上，重排成醇，这样的重排反应称为 Wittig 重排。Wittig 重排需要很强的碱，如烃基锂、氨基钠等才能进行。

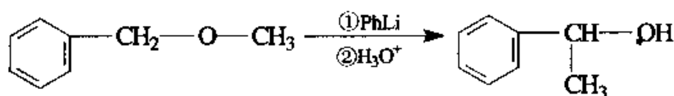


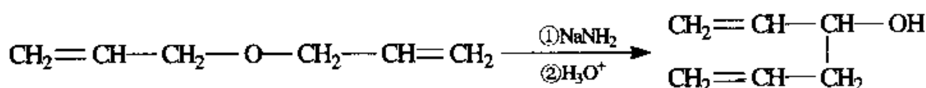
反应历程为：



强碱的作用是夺去 α-氢生成碳负离子，夺去氧两侧中哪一侧的 α-氢取决于所

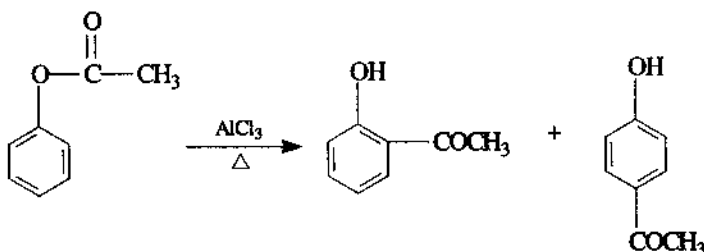
生成碳负离子的稳定性，通常只有苄基或烯丙基具有足够的活性，可以形成比较稳定的碳负离子。迁移基团可以是烷基或芳基，例如：



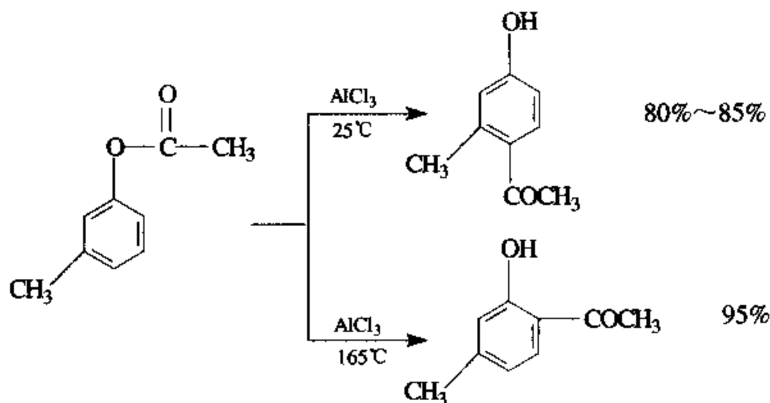


五、弗瑞斯（Fries）重排

酚酯在 Lewis 酸的催化下加热，酰基迁移至邻位或对位的反应称为 Fries 重排。例如：

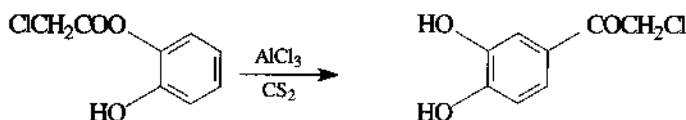


邻位和对位异构体的比例与反应温度、催化剂用量等有关。由于邻位产物为热力学控制产物，对位产物为动力学控制产物，所以低温有利于生成对位产物，高温有利于生成邻位产物。

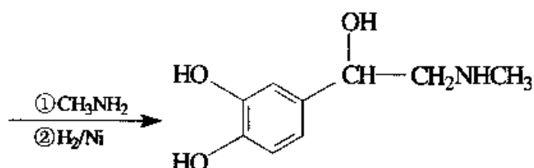


Fries 重排反应的历程，目前仍有争议，这里不作介绍。

Fries 重排的一个重要应用是合成肾上腺素的中间体——4-氯乙酰基-1,2-苯二酚。



4-氯乙酰基-1,2-苯二酚



外消旋肾上腺素

参考文献

[1] 高等有机化学导论编写组. 高等有机化学导论（第二版）. 华中师范大学出版，1997
[2] 韩士田等. 有机化学选论. 河北科学技术出版社，2001
[3] 恽魁宏等. 高等有机化学. 高等教育出版社，1995
[4] 邢其毅等. 基础有机化学. 高等教育出版社，2000
[5] 杜汝励. 分子重排反应. 人民教育出版社，1981

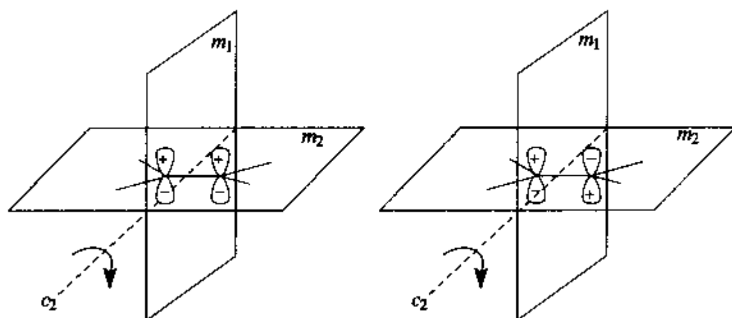


图 9-1　乙烯 π 轨道和 π* 轨道的对称性

第二个对称元素是包含乙烯分子五个 σ 键的平面 m_2，从图 9-1 可看出乙烯的 π 轨道和 π* 轨道对 m_2 面都是反对称的。由于平面 m_2 对反应过程中起化学反应的键起不了分类作用，因此一般不使用 m_2 这个对称元素。

第三个对称因素是 m_1 平面与乙烯 σ 键平面 m_2 的交线 c_2 轴。乙烯 π* 轨道绕 c_2 轴旋转 180°后图形完全复原，所以乙烯的 π* 轨道对于 c_2 轴来说是对称的；而 π 轨道绕 c_2 轴旋转 180°后，轨道图形形状相同，但轨道的符号相反，所以是反对称的。

对于乙烯 π 分子轨道的图形、节点数和对称性总结如下：

轨道	节点数	对称性 m	对称性 c_2
ψ_2	1	A	S
ψ_1	0	S	A

图 9-2　乙烯的 π 分子轨道及其对称性

休克尔分子轨道理论认为，在线性共轭多烯体系中，n 个碳原子 p 轨道的线性组合将导致 n 个分子轨道的形成，其能量对称地分布在非键能级附近。对于其他直链共轭多烯的 π 分子轨道能级、图形、节点数和对称性分别汇总在图 9-3、图 9-4 和表 9-1 中。

Ⅰ.LUMO 反对称，HOMO 对称，π−电子数=4n+2

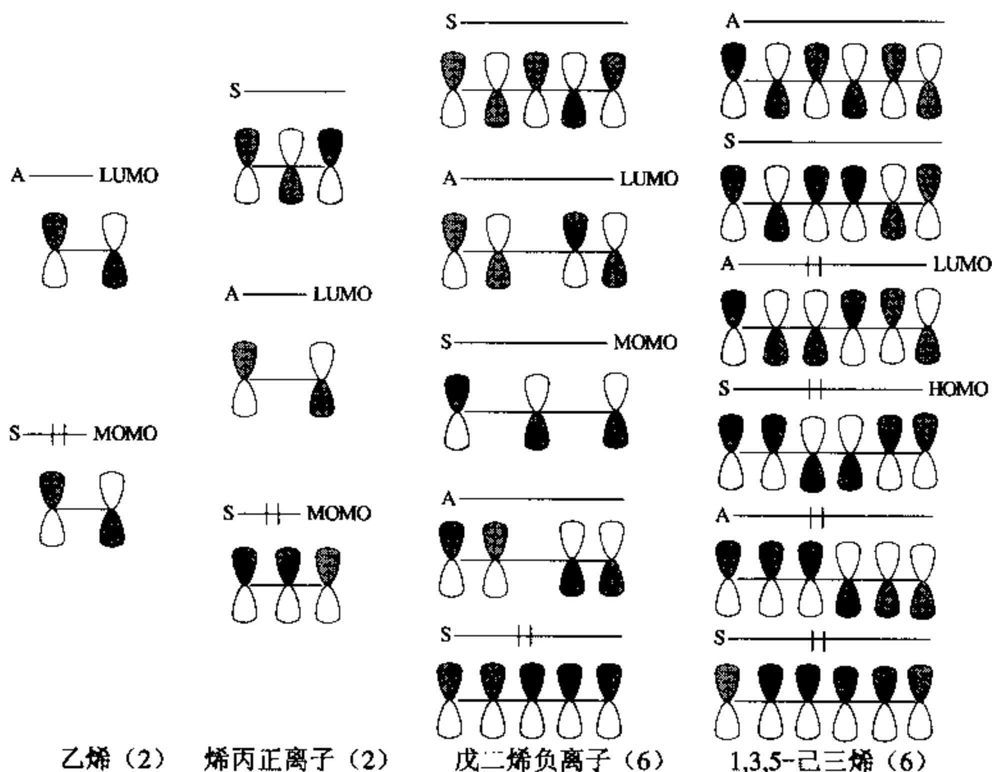


图 9-3 含 2～6 个碳原子的直链共轭多烯 π 分子轨道及其能级（4n+2 体系）

Ⅱ. LUMO 对称，HOMO 反对称，π-电子数=4n

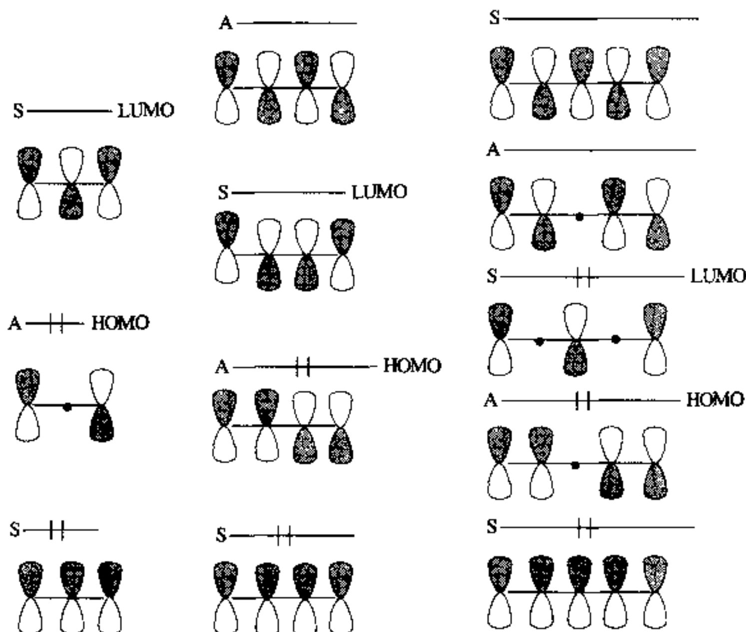


图 9-4　含 2～6 个碳原子的直链共轭多烯 π 分子轨道及其能级（4n 体系）

表 9-1　直链共轭多烯 π 分子轨道的对称性

轨道	乙烯		烯丙基		丁二烯		戊二烯基		己三烯		辛四烯	
	m_1	c_2	m_1	c_2	m_1	c_2	m_1	c_2	m_1	c_2	m_1	c_2
ψ_6											A	S
ψ_7											S	A
ψ_8									A	S	A	S
ψ_9							S	A	S	A	S	A
ψ_4					A	S	A	S	A	S	A	S
ψ_3			S	A	S	A	S	A	S	A	S	A
ψ_2	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
ψ_1	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A

对上述直链共轭多烯 π 分子轨道的对称性进行比较可以看出以下规律：

（1）相邻能级的两个分子轨道对称性相反。

（2）同一分子轨道对 m 和 c_2 的对称性相反（所以指定轨道对称性时，必须指定对称因素）。

（3）一个体系的所有分子轨道都具有对称性（对称或反对称），而不采用无任何对称因素的非对称的分子轨道，这是一个极其重要的原则。

对于周环反应反应来说，反应往往发生在共轭多烯链的两端，所以反应的对称

性选择规则仅取决于链端 p 轨道的对称性，当两端 p 轨道的位相相同时，对 m 是对称的，对 c_2 是反对称的。

需要说明的是，在周环反应中运用分子轨道进行对称性分析时，通常只涉及分子轨道的对称性和位相的变化，所以使用的分子轨道图像，都是用原子轨道的线性组合形式表示的，这种图像只表示了波函数的位相变化，没有表示出电子的密度分布，也忽略了原子轨道的不同贡献，但这种表示方法与真实图形表示法得出的对称性结论是一致的。

掌握分子轨道对称性的变化规律，对于理解和记忆周环反应的机理和选择规则是很有意义的。

二、分子轨道对称守恒原理

分子轨道对称守恒（Conservation of orbital symmetry）原理是由伍德沃德（Woodward）和霍夫曼（Hoffmann）于 1965 年提出的，通常也叫伍德沃德—霍夫曼规则。它是在总结大量有机合成实验规律的基础上，把量子化学的分子轨道理论用于研究分子的动态性质和反应体系所取得的成就。

分子轨道对称守恒原理认为，分子轨道的对称性控制着协同化学反应的进程。对于一个周环反应来说，从反应物到过渡态直至产物的整个进程中分子轨道的对称性都应保持不变，即对称的保持对称，反对称的保持反对称。简言之，在周环反应中，轨道对称性守恒。

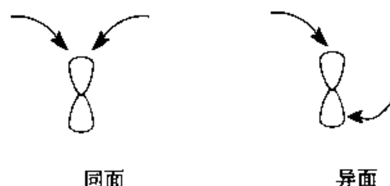
化学反应是分子轨道重新组合的过程，在周环反应中，分子轨道的对称性控制着整个反应的过程，当反应物和产物的分子轨道对称性一致时，反应就易于发生；当它们轨道的对称性不一致时，反应就难于发生。因此，通过分析反应所涉及的分子轨道对称性的变化，就可以定性地判断反应发生的可能性、反应条件（光照或加热）以及反应的立体化学途径。运用这一原理，可以只从分析反应物与产物的分子轨道图像入手，来研究反应机理、判断反应进程，从而免除了复杂的量子化学计算，比较方便和直观。

在化学反应中，当反应物与产物的分子轨道对称性相一致时，可以互相匹配成能量较低的过渡态（反应活化能低），这时反应易于发生，叫做对称允许的反应。当反应物与产物的分子轨道对称性不一致时，反应活化能高，反应就难于发生，叫做对称禁阻反应。“禁阻”或“允许”只表示协同反应过程的难易程度，不应理解为“不能”或“可以”。例如加热下一个对称禁阻的反应并不是不能发生，而是表示它需要较高的活化能，以致在基态时不能按协同机理进行。但并不排除反应可以在光照条件下按对称允许的协同途径进行，或者通过非协同的机理进行。

分子轨道对称守恒原理是有机化学理论领域在近几十年内所取得的一次重大突

3. 非键 p 轨道

参加周环反应的一个非键 p 轨道能以同一个叶瓣与一个碳链的两端成键，称为同面过程；而以相反的两瓣成链，称为异面途径，如图 9-7 所示。



同面　　异面

图 9-7　非键 p 轨道的同面和异面途径

对参与过渡态的 π 体系、σ 键和 p 轨道，分别以 π、σ 和 p 置于各有关轨道电子数的前下方，而以符号 s 和 a 分别表示同面和异面，置于轨道电子数后下方，以表明参与周环反应的轨道类型。例如，σ2s、π4s、ω0a 等，分别表示一个二电子的 σ 键用于异面、一个四电子 π 系统使用同面、一个空的轨道用于异面方式等。

异面途径往往由于轨道的扭曲和分子几何构型的限制，需要较高的活化能，可能使对称性允许的异面过程变的困难或不能进行，而同面途径则比较容易发生，因此，我们只对同面途径的周环反应进行讨论。

第二节　周环反应的理论解释

对于周环反应的解释，目前主要有三种不同的理论处理方法，即前线轨道理论、能级相关理论和芳香过渡态理论。它们从不同角度来讨论轨道对称性的问题，但所得到的结果基本上是一致的。

发生一个化学反应，从反应物到产物，反应分子总要寻找最容易的途径：能量最低的途径（即低活化能的反应是允许的，高活化能的反应是禁阻的）和空间有利的途径（避免基团排列拥挤及其他空间位阻）。上述三个理论都是分析协同反应过程的能量变化关系，以期找出能量最低的过渡态，来判断反应进行的方式和立体选择规律。以下只介绍前两种理论，重点是前线轨道理论，因它具有简单、有效和化学概念明确的特点。

一、前线轨道理论

1952 年，日本化学家福井谦一将量子力学和分子轨道理论用于反应机理的研究，提出了“前线电子”的概念，并由此发展成为前线轨道理论。1965 年始，伍德

沃德和霍夫曼首先将前线轨道理论用于周环反应。该理论使用了原子结构中的价电子概念，认为如果把分子当作类似原子的整体，π 体系分子在化学反应中起决定作用的只是填充在最高能级的 π 电子，即外层 π 电子。

分子轨道的能量有高有低，有的轨道被电子占据，有的轨道未被电子占据。在有电子占据的分子轨道中，能量最高的分子轨道叫做最高已占轨道，通常以 HOMO（Highest occupied molecular orbital）表示。在未被电子占据的分子轨道中能量最低的分子轨道，叫做最低空轨道，通常以 LUMO（Lowest unoccupied molecular orbital）表示。HOMO 和 LUMO 统称为前线轨道（FMO），它们是化学反应过程中最为活跃、最先作用的两种分子轨道。

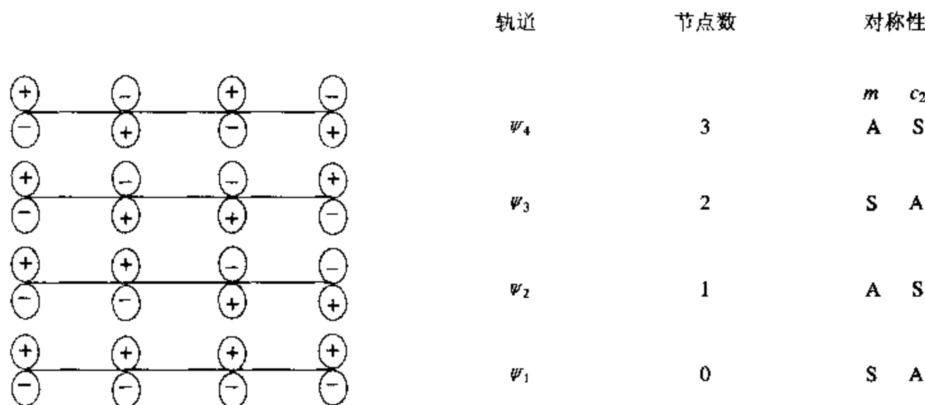


图 9-8 1,3-丁二烯的分子轨道及其对称性

例如，在 1,3-丁二烯中（图 9-8）有能量按 ψ_1、ψ_2、ψ_3、ψ_4 逐渐升高的四个 π 分子轨道。在基态时，四个电子分占据 ψ_1 和 ψ_2 轨道，其中 $E_2>E_1$，故 ψ_2 是最高已占分子轨道。ψ_3 和 ψ_4 均为空轨道，其中 $E_3<E_4$，故 ψ_4 是最低空轨道。

HOMO 中的电子离核远、能量高，核对电子的束缚较为松弛，最容易激发到 LUMO 中去，所以 HOMO 具有给电子的性质；而 LUMO 是能量最低的空轨道，最容易接受 HOMO 的电子，对电子的亲和力较强，具有接受电子的性质。可见，在化学反应中化学键的生成是由 FMO 的相互作用所决定的，故形象地称为前线轨道。

1,3-丁二烯和其他含 $4n$ 个 π 电子的线性共轭体系的 HOMO 对 m 面的对称性都为 A，LUMO 的对称性都为 S；而对 c_2 轴的对称性则相反。1,3,5-己三烯和其他含 $4n+2$ 个 π 电子的体系，其 HOMO 对 m 面的对称性都为 S，而 LUMO 则为 A；c_2 轴的对称性也相反。但烯丙基游离基体系含有三个电子，其电子配置为 ψ_1^2、ψ_2^1、ψ_3^0，ψ_2^1 只含一个电子，所以 ψ_2^1 既是 HOMO 又是 LUMO，这种轨道又称为单占轨道，简写为 SOMO。表 9-2 列出几种常见的线性共轭多烯的 HOM0 和 LUMO 及其对称性。

表 9-2 几种线性共轭多烯的 HOMO 和 LUMO 及其对称性

共轭多烯体系	HOMO				LUMO			
	轨道	轨道瓣符号	对称性		轨道	轨道瓣符号	对称性	
			m_1	c_2			m_1	c_2
乙烯	ψ_1	+ +	S	A	ψ_2	+ −	A	S
丁二烯	ψ_2	+ + − −	A	S	ψ_2	+ − − +	S	A
己三烯	ψ_3	+ + − − + +	S	A	ψ_3	+ − − + + −	A	S
烯丙基正离子	ψ_1	+ + +	S	A	ψ_2	+ 0 −	A	S
烯丙基游离基	ψ_2	+ 0 −	A	S	ψ_2	+ 0 −	A	S
烯丙基负离子	ψ_2	+ 0 −	A	S	ψ_2	+ − +	S	A

对于单分子周环反应（例如电环化反应），在基态时其反应途径和立体选择性是由其 HOMO 的对称性所决定的；在激发态时，则由其 LUMO 的对称性所决定。

对于双分子周环反应，前线轨道理论认为：①起决定性作用的轨道是两个反应分子中一个分子的 HOMO 和另一个分子的 LUMO，当两个分子反应时，电子便从一个组分的HOMO进入另一组分的LUMO；②HOMO 和 LUMO 的对称性必须匹配，当两个分子相互接近时，两个前线轨道必须具有共同的对称性，即要求一个组分的 HOMO 和另一组分的 LUMO 能够发生同位相重叠；③能量相近原则，即相互作用的两个前线轨道之间的能量差越小，反应越容易进行。

前线轨道理论的优点在于利用前线轨道的图像就能简单、形象地说明化学反应中的一些经验规则，在教学中易被接受。但共轭分子的所有轨道是个统一的整体，在化学反应中，所有电子的能级几乎都要发生变化，而前线轨道理论只考虑外层即 HOMO 的电子变化情况，显然不够全面，因此它的应用也有局限性。

二、芳香过渡态（Aromatic transition states）理论

1966 年杜瓦（DeWar）和齐默尔曼（Zimmerman）在综合了量子力学的微扰理论和芳香体系理论后提出了芳香过渡态理论，该理论不涉及分子轨道的对称性问题，而从化学变化的过渡态中可能的结构变化来判断反应的难易，所得出的结论和根据分子轨道对称守恒原理得出的结论完全相同。

1. 休克尔（Huckel）体系和莫比乌斯（Mobius）体系

若将一个狭长纸带的一端扭转 180°，再将两端连接起来就形成一种奇特的曲面，这种曲面称为莫比乌斯（德国数学家）带（图 9-9）。它和一般曲面不同，无法区分内外侧，而一般曲面将空间分成两部分，有内侧和外侧。

同样，将一个共轭的链多烯也如此扭转 180°，再把两端连接起来，在接头处就出现一次符号的改变，相当于轨道的一个节面，这样的环状共轭多烯称为莫比乌斯

多烯，如图 9-10 所示：

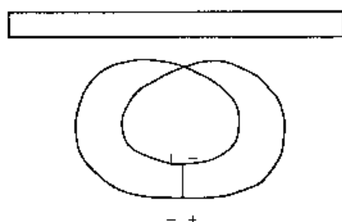


图 9-9 莫比乌斯带

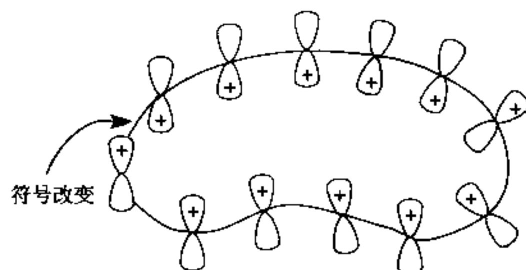


图 9-10 莫比乌斯多烯

在理论上可以想象，一个共轭环多烯可认为是被类似地扭转多次（符号改变多次）构成的。我们将经过零次和偶数次符号改变的（相当于轨道对旋）叫休克尔体系，经过奇数次符号改变的（相当于轨道顺旋）叫莫比乌斯体系。例如苯的 π 分子轨道属于休克尔体系（图 9-11）。

杜瓦等根据分子轨道理论预测在休克尔环多烯中，当它们含有 $4n+2$ 个 π 电子时，是芳香性的，是稳定的，而含有 $4n$ 个 π 电子时是反芳香性的，较相应的链多烯更不稳定。对莫比乌斯环多烯，这种预测恰好相反，含有 $4n$ 个 π 电子时是芳香性的，是稳定的，而含有 $4n+2$ 个 π 电子时是不稳定的，是反芳香性的。两种体系的稳定性恰好相反，如表 9-3 所示。

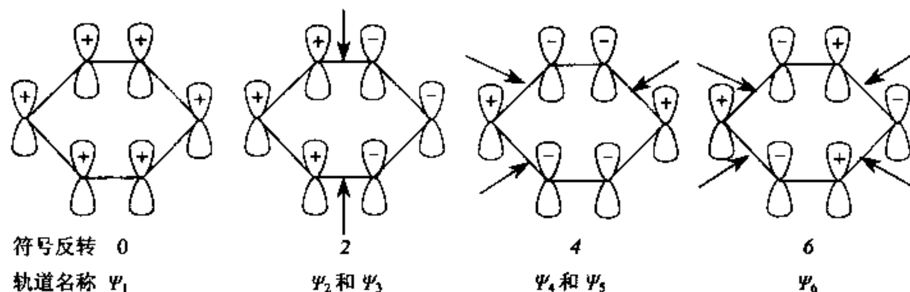


图 9-11 苯的 π 分子轨道（休克尔体系）

因为这个体系有4个π电子，是一个芳香性的莫比乌斯体系。所以，热反应是有利的。若进行对旋环化，形成的过渡态（图9-13）没有变号，属反芳香性的休克尔体系，所以热反应是禁阻的，可在光照条件下进行。

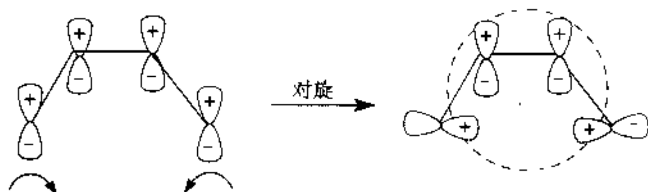


图9-13 丁二烯的顺旋环化（选用ψ_1）

以上是选用丁二烯的最低能级轨道ψ_1（符号改变最少的轨道）进行讨论的，如果选用含有节点的轨道ψ_2、ψ_3、ψ_4，也能得到同样结果，说明轨道的选择是任意的，如选用轨道ψ_2（图9-14）：

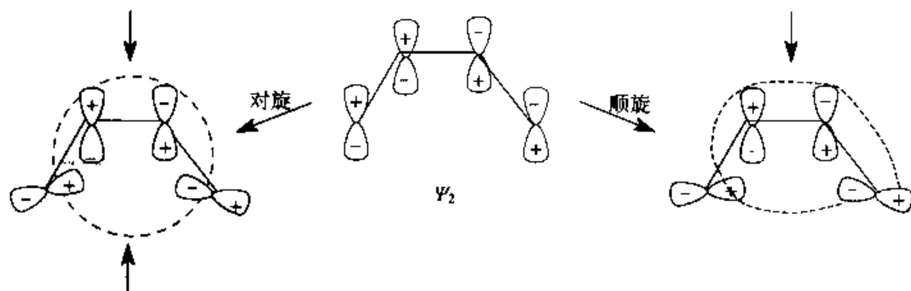


图9-14 丁二烯的顺旋和对旋环化（选用ψ_2）

因为顺旋环化的过渡态符号改变是奇数次，仍然是莫比乌斯体系；而对旋环化的过渡态符号变化是偶数次，仍然是休克尔体系。

三、热化学反应和光化学反应

在周环反应中，反应的外部动力不是光照就是加热。热化学反应是反应物分子处于基态时以热作为化学变化能源所发生的反应。光化学反应是反应物分子吸收适当波长的光量子而处于激发态时所发生的反应。热化学反应与光化学反应的主要区别在于：分子在基态和激发态的电子分布不同，因而导致基态分子和激发态分子在物理和化学性质上的不同，基态的化学反应与激发态的反应在机理和结果上也不同，并且得到不同的立体化学产物。

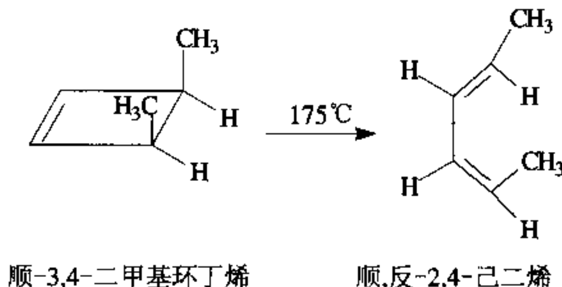
加热一般只提高分子运动的平均能量，而光照（近紫外或可见光）却能使基态分子的电子跃迁到较高能级的轨道，形成分子的激发态。这是因为给定波长的光的

能量比加热所提供的能量大得多，根据计算，1 爱因斯坦（Einstein）217 nm 波长紫外光的能量为 551.6 kJ · mol^{-1}，这个能量大大超过 C—C 单键的键能 345.6kJ · mol^{-1}。因此，有机分子吸收一定波长的光，所具有的能量就足以使共价键断裂而引发化学反应。和基态相比，激发态分子内能一般高得多，因而可以形成由基态难以形成的内能比较高的产物，如自由基或有张力的环状化合物等。例如，光照可使乙烯生成具有张力的环丁烷（加热则不能）。当然，若将加热温度提到很高，也能提供较高的能量，但这不仅难以实现，而且在这种条件下多种化学键可能会遭到破坏。因此，在激发态进行的化学反应以光照为宜；而在基态进行的化学反应，则以加热方法进行为宜。

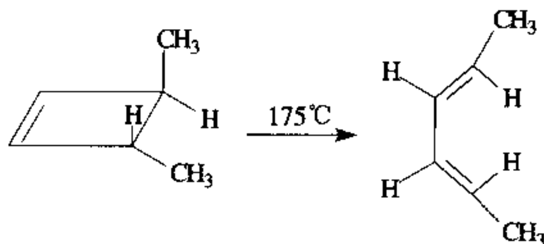
在光照条件下，一部分分子的电子从 HOMO 轨道跃迁到 LUMO 轨道上，这时激发态的分子的 LUMO 成了 HOMO，它或者自身发生单分子周环反应，或者与另一部分处于基态的分子的 LUMO 作用发生双分子周环反应。但不论发生何种反应，由于光照下 FMO 已经发生了变化，其轨道的对称性也随之改变，所以激发态的反应与基态的反应在机理和结果上也不同，并且得到不同的立体化学产物。

第三节 电环化反应

链状共轭多烯 π 体系的两端碳原子之间形成 σ 键而关环的反应或其逆反应都叫做电环化反应。遵循微观可逆原理，这两个过程具有完全相同的反应历程，因为在过渡态中电子绕环离域，所以称为“电环化”。电环化反应是分子内的周环反应，属于单分子周环反应，在光或热的作用下进行。例如取代环丁烯加热后开环生成取代的丁二烯，就是这类反应的例子：



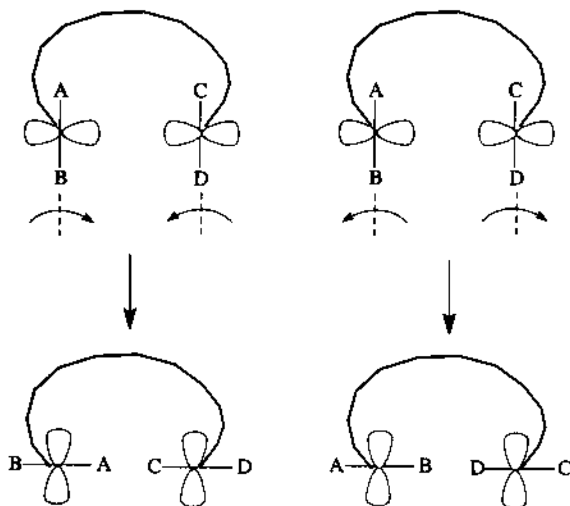
顺-3,4-二甲基环丁烯　　　　顺,反-2,4-己二烯



反-3,4-二甲基环丁烯　　　　反,反-2,4-己二烯

电环化反应特别有意义的是它们的立体专一性。如上述两个反应，其立体专一性非常高，顺-3,4-二甲基环丁烯开环只形成0.005%的反,反-2,4-己二烯。

人们注意到，这种立体专一反应发生的原因，与二烯体系的两个端点相连的基团在开环（或闭环）过程中的旋转方向有关。若两端原子按同一方向（即都按顺时针方向或都按反时针方向）旋转，称为顺旋；若两个端点相连基团采取了向相反方向（即一个为顺时针方向，则另一个为反时针方向）的旋转运动，称为对旋。顺旋和对旋各有两种可能的方式（图 9-15）。反应采取对旋方式还是顺旋方式遵循电环化选择规则，至于在两个可能的对旋方式或顺旋方式中何者占优势，一般在空间效应的基础上进行预测。



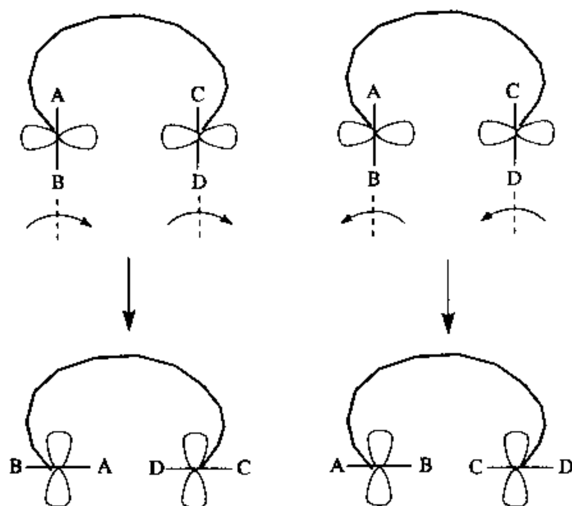


图 9-15　两种对旋方式和两种顺旋方式

一、电环化反应的选择规则

1. 丁二烯型化合物的电环化反应

（1）前线轨道理论的分析。

电环化反应是单分子的周环反应，前线轨道理论认为在单分子反应中起决定性作用的是 HOMO 轨道。

在加热条件下，反应在基态下进行，丁二烯的 HOMO 是 ψ_2，只能顺旋关环，其逆反应也是顺旋开环。这是因为在加热条件下，其 ψ_2 对 c_2 轴是对称的。为了在双烯体系两端之间成键，轨道必须顺旋，才能使 p 轨道 c_1 的（+）叶瓣和 c_4 的（+）叶瓣（图 9-16 反应途径 a)，或都是（-）叶瓣得到最大重叠（途径 b)，也就是发生同位相重叠，转变为环丁烯的成键 σ 轨道，它对 c_2 轴也是对称的，在反应过程中有关轨道的对称性保持不变（图 9-16）。

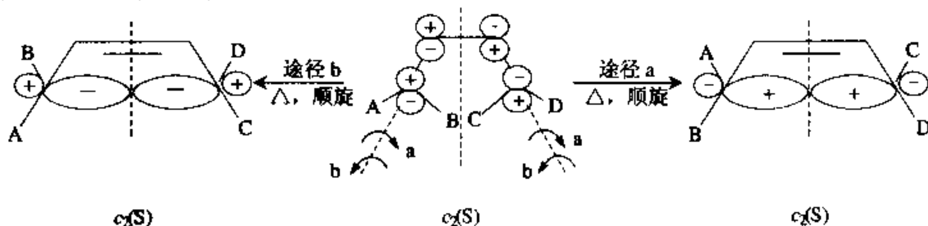
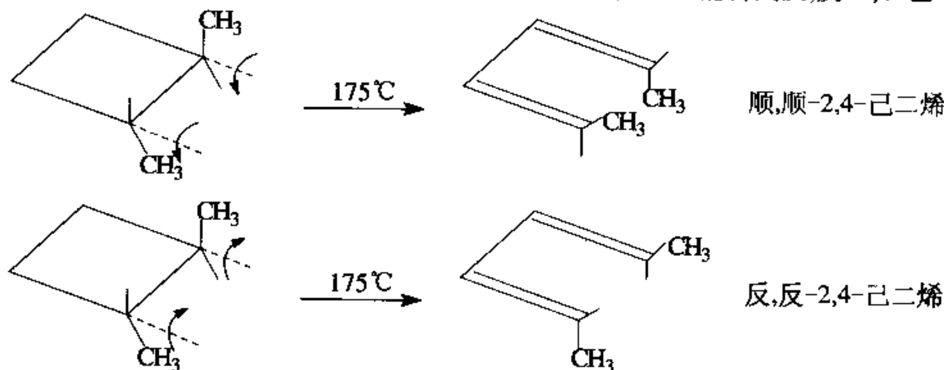


图 9-16　1,3-丁二烯加热下的顺旋关环

在没有空间位阻或其他禁阻的情况下，上述两种顺旋形式，即同按顺时针方向（途径 a）或同按反时针方向（途径 b），都是可行的。如果存在位阻，则空间拥挤的途径难以进行反应。例如反-3,4-二甲基环丁烯开环，通过两种不同途径的顺旋运动，可能导致两种不同的异构体，由于位阻效应，事实上只能得到反,反-2,4-己二烯。



设想丁二烯型分子受热时进行对旋，如图 9-17 所示，则 C_1 和 C_4 的（+）叶瓣与（-）叶瓣相遇，构成环丁烯的反键 σ^* 轨道，因而使体系的能量升高。分析 σ^* 轨道对 c_2 轴却是反对称的（图 9-17），即反应物与产物的轨道对称性不一致，这就是丁二烯型分子在加热时不能对旋进行反应的原因。

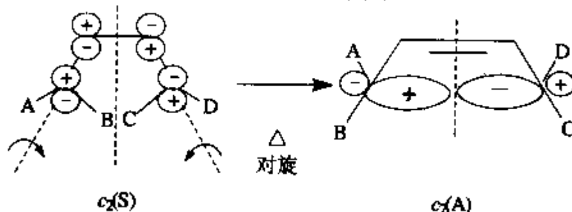


图 9-17 1,3-丁二烯加热下的对旋关环

在光照条件下，基态丁二烯 ψ_2 中的电子吸收光量子而跃迁到了 ψ_3 中，这时 ψ_3 由原来的 LUMO 转变成为 HOMO，ψ_3 的对称性和 ψ_2 的正好相反，如图 9-18 所示，只有对旋关环才能发生同位相重叠变为轨道对称性（对镜面 m）相同的环丁烯 σ 轨道，生成稳定的对旋环化产物（图 9-18）。

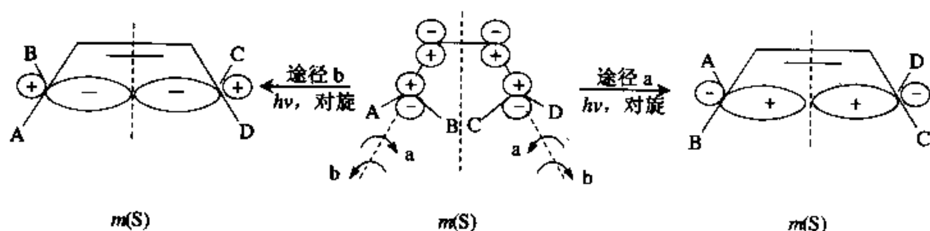


图 9-18 1,3-丁二烯光照下的对旋关环

取代丁二烯在光照下也有两种对旋关环途径，这两种途径所形成的环化产品互为对映关系。但光照对旋和加热顺旋所得产品的立体结构不同，它们之间是非对映关系。

其他 π 电子数等于 $4n$ 的直链共轭多烯的轨道对称性与丁二烯相似（不论是中性的、带正负电荷的，其基态的 HOMO 都有一个 c_2 轴，两端 p 轨道的位相都是相反的），因此遵循共同的反应规律，即：热反应顺旋允许，光反应对旋允许。

（2）芳香过渡态理论的分析。

用芳香过渡态理论分析 1,3-丁二烯的电环化反应，可得同样结果，前面已经讨论过，不再重复。

2. 己三烯型化合物的电环化反应

（1）前线轨道理论的分析。

由实验得知，已三烯（$4n$+2 电子体系）加热时发生对旋环化，而光照时发生顺旋环化，这与丁二烯刚好相反。前线轨道理论是这样解释的：

在加热条件下，已三烯基态的 HOMO 是 ψ_3，其对称性见图 9-19。它对镜面 m 是对称的，c_1 和 c_6 的 p 轨道符号相同，只有对旋环化才能发生同位相重叠，生成稳定的 σ 键。σ 轨道也是镜面对称的，反应物和产物的分子轨道对称性一致，故反应能够发生。显然，顺旋的反应是不能发生的。

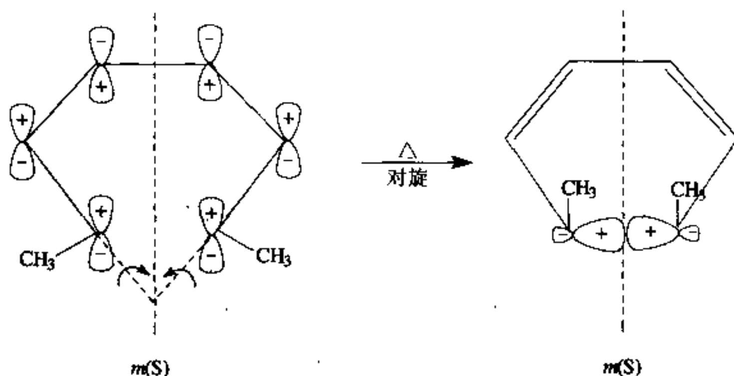


图 9-19　1,3,5-己三烯加热下的对旋环化

在光照条件下，其 ψ_3 上的电子吸收光量子跃迁到 ψ_4 上。这时分子处于激发态，ψ_4 成了 HOMO，它对 c_2 轴是对称的，这时已三烯 c_1 和 c_6 的 p 轨道符号相反，必须顺旋才能发生同位相重叠，生成的σ 轨道对 c_2 轴也是对称的。如图 9-20 所示，对于具有 $4n$+2 个 π 电子的线型共轭多烯体系（包括烯丙基正离子、戊二烯基负离子），其基态下的 HOMO 都有一个对称面，两端 p 轨道同位相，因此选择规律相同。

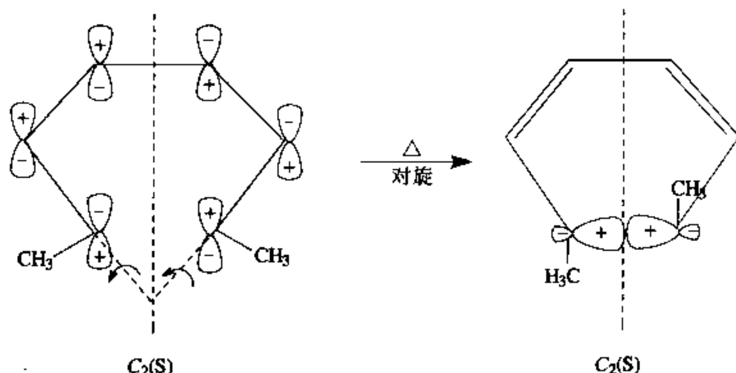


图 9-20 1,3,5-己三烯光照下的顺旋环化

（2）芳香性过渡态理论的分析

应用芳香性过渡态理论分析也得到相同的结果。例如，采用己三烯的 ψ_1 讨论，其顺旋和对旋的过渡态如图 9-21 所示：

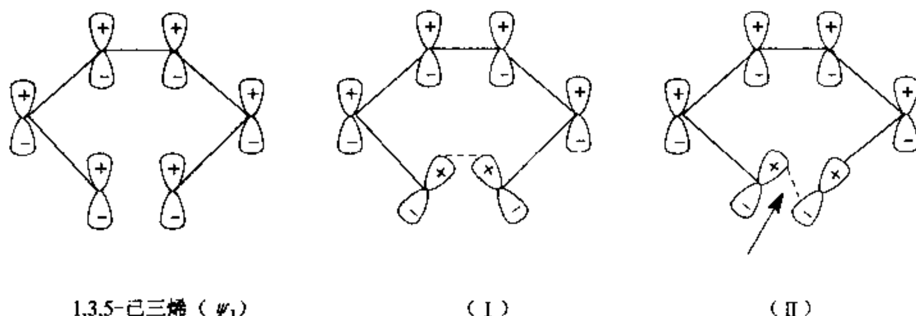


图 9-21 采用己三烯的 ψ_1 讨论其顺旋和对旋的过渡态

（Ⅰ）是对旋的过渡态，没有位相转化，6 个 π 电子，是芳香性的休克尔体系，因此是热允许的反应。（Ⅱ）是顺旋的过渡态，有一次位相转化，6 个 π 电子，是反芳香性的莫比乌斯体系，是热禁阻、光允许的反应。

如果选择另外一个轨道，结果也是这样。

总结上述情况，可以得出电环化反应的一般选择规则：含 $4n$ 个 π 电子的共轭体系，其热化学反应按顺旋方式进行，光化学反应按对旋方式进行；含 $4n+2$ 个 π 电子的共轭体系其环化旋转方式则相反。这个规则列于表 9-5 中。

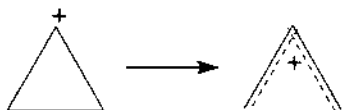
表 9-5 电环化反应的一般选择规则

π 电子数	热反应	光反应
$4n$	顺旋	对旋
$4n+2$	对旋	顺旋

二、电环化反应示例

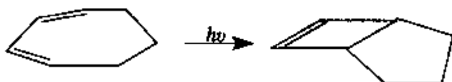
（1）2π 体系。

烯丙基正离子含 2 个 π 电子，基态下的 HOMO 为 ψ_1（＋＋＋），镜面对称，电环化时加热对旋允许。环丙基正离子的开环反应是电环化反应中很重要的反应之一，特别在双环体系中，可导致环的扩大：



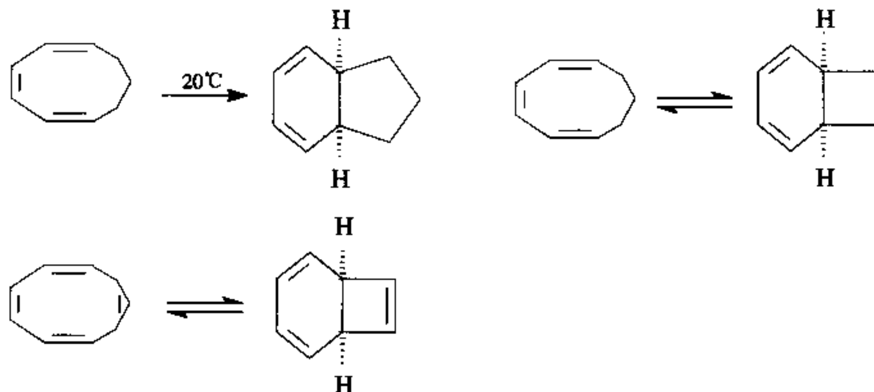
（2）4π 体系。

在电环化反应中，烯丙基负离子、丁二烯、环丁烯，环戊二烯正离子、戊二烯正离子都是 4π 电子体系。环丁烯体系张力较大，不稳定，多数情况下开环容易，环化较难。但共轭二烯烃比环丁烯能够更有效地吸收光能，所以，利用光化反应可以顺利地使共轭二烯烃变成环丁烯。例如，1,3-环庚二烯在光照下生成的双环化合物对于照射用的光不吸收，双环化合物的加热开环又是对称性禁阻的，因此，产物不会通过逆反应变回原料。这是合成大张力环系的有效方法。



（3）6π 体系。

属于 6π 体系的化合物有各种开链和环状的共轭三烯、戊二烯负离子等，其电环化反应很容易进行，只是环化的平衡位置随成环后的张力而定。例如：

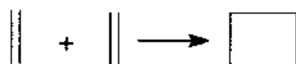


环壬三烯的电环化和开环在室温下即可完成。而环辛三烯的电环化和开环的平衡只稍微偏于环辛三烯。环辛四烯和双环-[4,2,0]辛三烯的平衡却强烈地有利于环辛

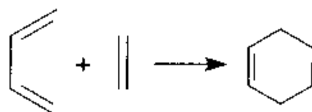
四烯，以致双环-[4,2,0]辛三烯的半衰期在 0℃时只有几分钟。由此可见，当双环体系的张力变大时，平衡趋向于单环或链状结构。

第四节　环加成反应

两个或两个以上的 π 体系结合成一个稳定环状分子的反应叫做环加成反应（Cycloaddition reaction）。环加成反应是分子之间通过环状过渡态进行的协同反应，在该反应中，利用反应物的 π 电子形成了两个新的 σ 键，例如：



乙烯环化二聚：[2+2]环加成



Diels-Alder 反应：[4+2] 环加成

环加成的逆反应称为环消除，环加成和环消除互为可逆的反应，它们遵循同样的规律。

一、环加成反应的分类和立体化学

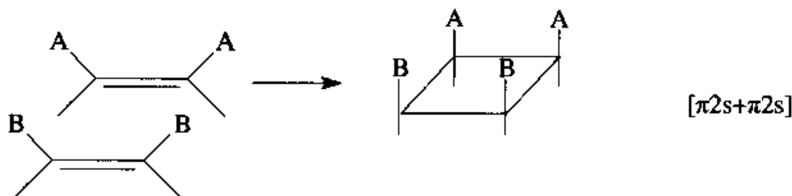
1. 环加成的分类

（1）按反应物提供的成环原子数分类。如乙烯环化二聚是[2+2]环加成，而 Diels-Alder 反应是[4+2] 环加成。

（2）按参加反应的电子数和种类分类。上述两个反应可表示为[2π+2π]和[4π+2π]过程

2. 环加成的立体化学

参加环加成的组分，不同情况下可经历不同的过渡态，得到具有不同结构的产物。对于双组分的环加成，各组分末端可有四种不同的组合方式，以两分子乙烯衍生物的环加成为例：



以进行同位相重叠，反应可以进行，故光照下的[2 + 2]环加成反应是对称性容许的。

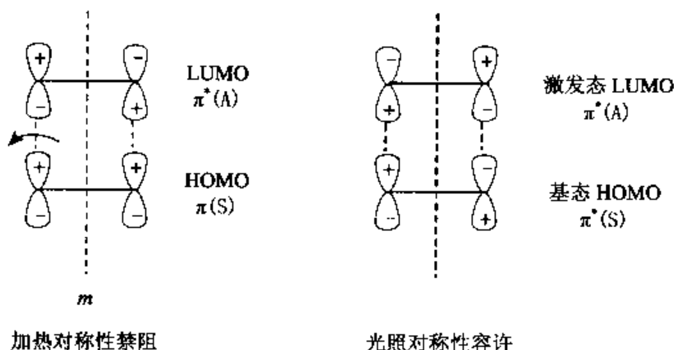


图 9-22 乙烯同面/同面环化二聚时的轨道对称性

（2）芳香过渡态理论。

两分子乙烯按[π2s+π2s]方式的环加成反应，各种轨道组合方式形成的过渡态如图 9-23 所示，在判断时无论选择怎样的组合，得出的结论都相同。所以可任选其中一种，当然最简便的是选择位相改变最少的过渡态（Ⅰ)，因体系中没有变号，且含有 4 个 π 电子，所以是反芳香性的休克尔体系。因而乙烯的同面/同面环化二聚是一个加热禁阻、光照允许的反应，与 FMO 理论的分析结果一致。

凡是电子总数为 $4n$ 的体系，环加成反应都与[2+2]环加成反应规律相同。

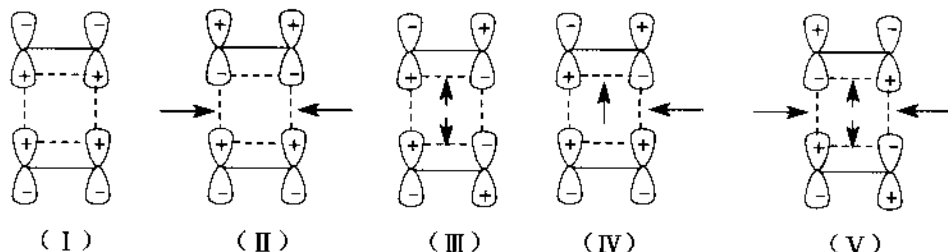


图 9-23 乙烯同面/同面环化二聚各种轨道组合方式形成的过渡态

2. [π4s+π2s] 环加成

Diels-Alder 反应就是按同面/同面方式进行的，以丁二烯和乙烯的环加成反应为例，可以说明[π4s+π2s]环加成反应加热是允许的，而光照下是对称性禁阻的。

FMO 理论认为，在基态下，丁二烯和乙烯的前线轨道有两种组合方式：丁二烯的 HOMO（ ψ_2）和乙烯的 LUMO（π^*）作用，或乙烯的 HOMO（π）和丁二烯的 LUMO（ ψ_3）作用，如图 9-24 所示：

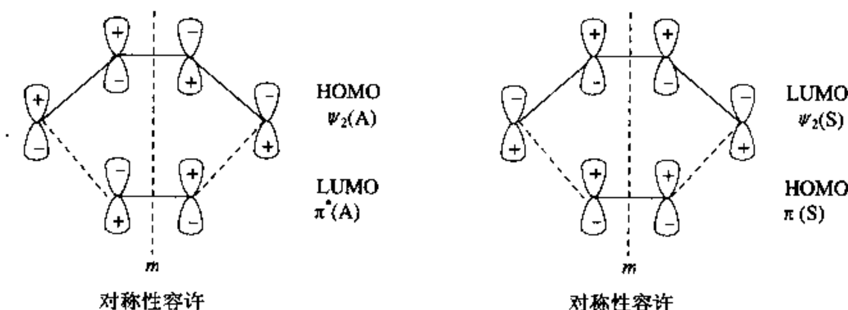


图 9-24 加热下的[π4s+π2s]环加成反应对称允许

对于前一种情况，这两个轨道对镜面 *m* 都是反对称的，对于后一种情况，二者对镜面 *m* 都是对称的。因此不论哪一种情况，其对称性都一致，可以发生同位相重叠，反应可以顺利进行，即都是对称性允许的反应。但是根据前线轨道理论的计算，丁二烯的 HOMO 与乙烯的 LUMO 的能量差为 10.6 eV；而丁二烯的 LUMO 与乙烯的 HOMO 的能量差为 11.5 eV。丁二烯的 HOMO 和乙烯的 LUMO 在能量上较为接近，二者易于作用，故电子是从丁二烯的 HOMO 流向乙烯的 LUMO。

用芳香过渡态理论分析可得出相同的结论：按[π4s+π2s]方式，两个组分的 π 轨道无论怎样组合都形成芳香性的休克尔型过渡态。因此反应是光禁阻、热允许的。

凡是环加成反应体系的 π 电子总数为 $4n+2$ 时，都与[4+2]环加成反应的选择规则相同。综上所述，环加成的选择规则可总结于表 9-6，表中不但列出了同面/同面过程的选择规则，同时也列出了异面/异面和同面/异面过程的选择规则，以利大家进一步学习。

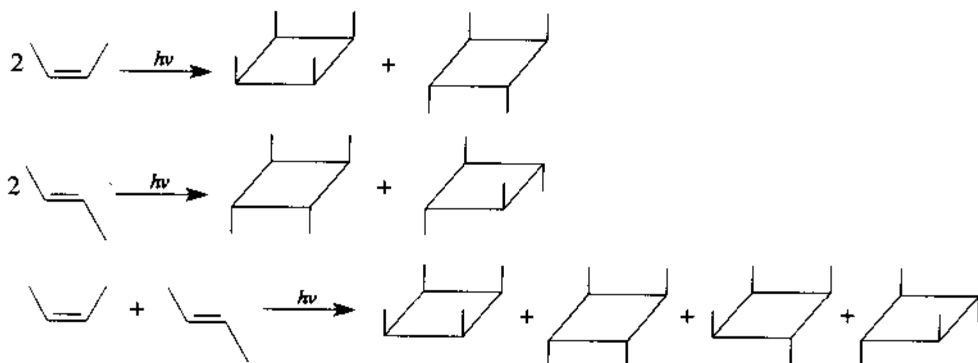
表 9-6 [*m*+*n*]环加成反应的选择规则

$m+n$	同面/同面或异面/异面	同面/异面
$4n$	热禁阻、光允许	热允许、光禁阻
$4n+2$	热允许、光禁阻	热禁阻、光允许

三、环加成反应示例

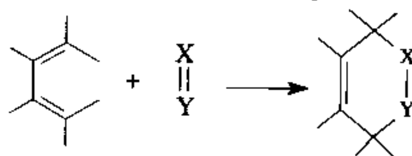
1. [2+2] 环加成

例如：



2. [4+2] 环加成

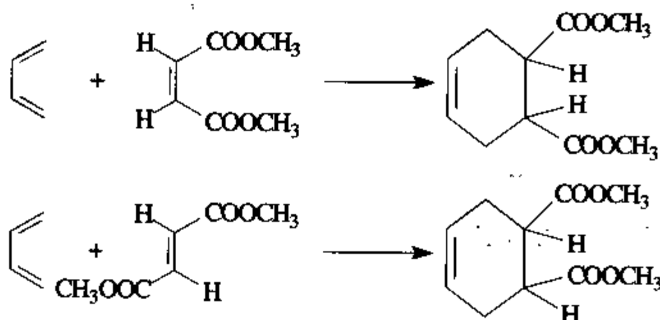
Diels-Alder 反应也叫双烯合成，属于[π4s+π2s]环加成反应，可用下列通式表示：



亲双烯体可以是任何的 π 键，如 C=C、C ≡ C、C=N、C ≡ N、C=O、N=N、S=O 等。双烯体双键之一或两个双键可以是芳香族化合物的一个部分；双烯体的 σ 碳骨架一般是全碳的，也可以含有杂原子，但与亲双烯体相比，其为数有限，如 N=C—C=C、C=C—N=N 等。

(1) Diels-Alder 反应的立体化学。

①顺式加成规则。Diels-Alder 反应具有高度的空间定向性，是立体专一的顺式加成反应，双烯体和亲双烯体的立体化学特征被保留在加成产物的结构中。



②Diels-Alder 反应的方位选择性。与 1-取代亲双烯体反应时，1-取代双烯体优先生成邻位加合物，而 2-取代双烯体优先生成对位加合物，例如：

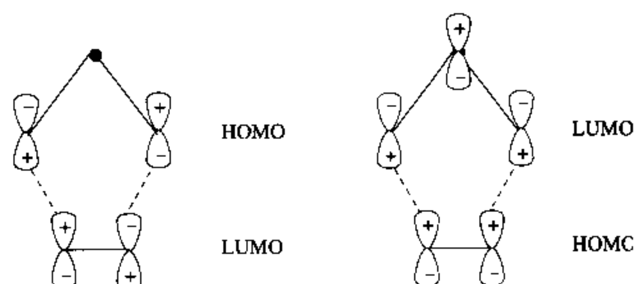
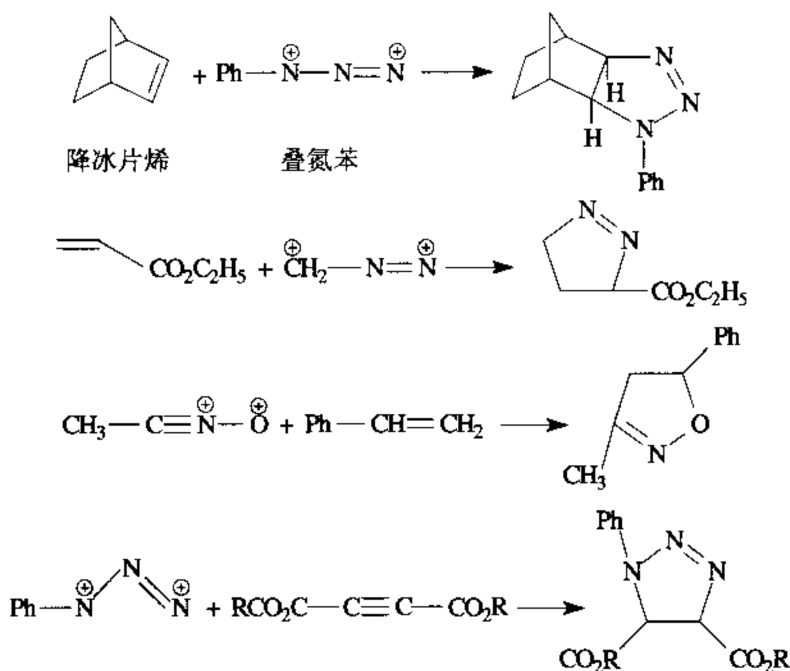


图 9-25　加热的 1,3-偶极环加成反应对称允许

例如：



第五节　σ 键迁移反应

σ 键迁移反应是分子内的一个 σ 键通过环状过渡态由共轭 π 体系的一端迁移至另一端，并伴随 π 键重排的反应。

σ 键的迁移沿着共轭链进行，并伴随 π 键的重排，在环状过渡态中迁移基团与迁移起点和终点都相互作用着，反应物和产物具有相同数目的单、双键。

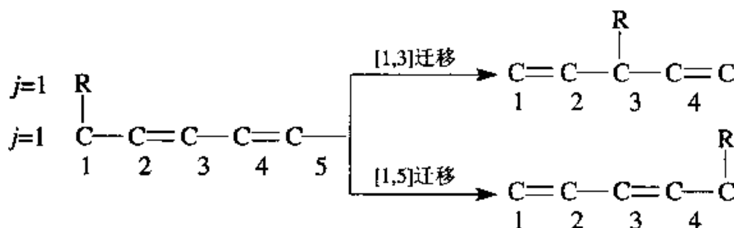
一、σ键迁移反应的分类

1. [1,*j*]和[*i*,*j*]迁移。

按照σ键迁移前后所连原子的编号，反应分为[1,*j*]和[*i*,*j*]迁移两类，即：迁移σ键的两端原来所连的原子编号为1，迁移后该σ键两端所连的原子编号分别为*i*和*j*。

（1）[1,*j*]迁移。

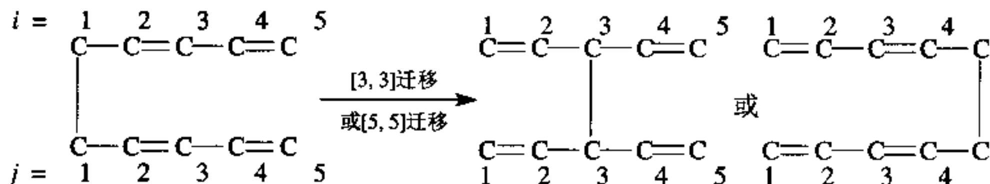
C—H σ键的迁移是[1,*j*]迁移，因σ键的一端迁移前后都是编号为1的H，另一端则由编号为1的原子迁移到编号为*j*的原子。即[1,*j*]氢迁移是与π电子体系相连的氢从c_1转移到c_j上。例如[1,3]和 [1,5]迁移可示意如下：



由于碳原子的迁移涉及到基团构型的反转和保持，情况比较复杂，所以我们只对氢原子的[1，*j*]迁移进行讨论。

（2）[*i*,*j*]迁移。

[*i*,*j*]迁移是指σ键的两端在共轭π体系中，从1，1′位分别迁移到[*i*,*j*]位。例如C-C σ键的[3,3]和[5,5]迁移可示意如下：



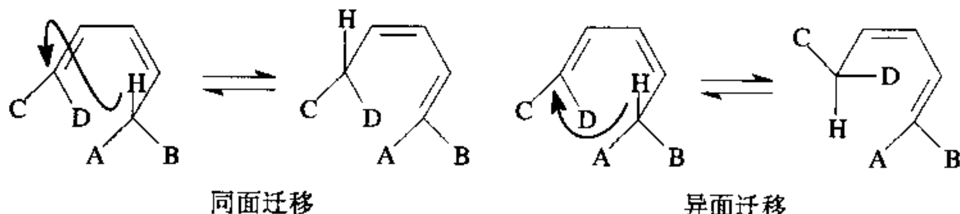
常遇到的是[3,3]迁移，因此，只对[3,3]迁移进行讨论。

2. 同面迁移和异面迁移

从立体化学上看，σ迁移有两种方式。

同面迁移：迁移前后的σ键在共轭平面的同一侧（其过渡态有一对称面）；

异面迁移：迁移前后的σ键在共轭平面的两侧（其过渡态有一对称轴c_2）。



同面迁移　　　　　　　　　　　异面迁移

σ 迁移按哪种途径进行，取决于共轭 π 体系的轨道对称性，遵循分子轨道对称守恒原理，我们将分别用前线轨道理论和芳香过渡态理论加以讨论。

二、氢原子的[*i*，*j*]迁移

1. 前线轨道理论的分析

氢原子的[*i*, *j*]迁移可以看作是一个氢原子（自由基）在一个含奇数碳原子的共轭体系自由基上的转移。现将烯丙基和戊二烯基 π 轨道中各原子轨道的位相符号列于图 9-26 中，图中虚线处是非键轨道。

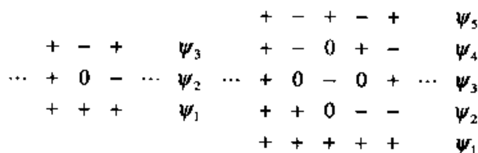


图 9-26 烯丙基和戊二烯基 π 轨道的位相符号

在基态时，烯丙基 3 个电子中的 2 个在成键轨道，1 个在非键轨道；戊二烯基 5 个电子中的 4 个在两个成键轨道中，还有 1 个电子在非键轨道中。如前所述，对于含奇数碳原子的共轭体系自由基，基态时非键轨道是体系的 SOMO，其对称性决定着迁移反应的难易和立体化学途径。相应的非键轨道图形见图 9-27。

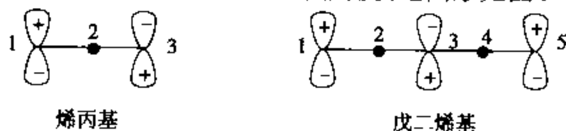


图 9-27 烯丙基和戊二烯基的非键轨道

在环状过渡态中，氢原子的 *s* 轨道和两个端点碳原子的 *p* 轨道作用时，要求这两个 *p* 轨道的作用瓣位相一致。即氢原子如果与原来的（+）叶瓣成键，转移后也必须与另一个碳原子 *p* 轨道的（+）瓣结合。由此可以推知，基态下 c_1 上的氢原子进行[1,3]σ 键迁移时，需从 π 体系平面上方转移到下方才能与 c_3 的 *p* 轨道的（+）叶瓣成键，这是一个异面迁移过程。但进行[1,5] σ 键迁移时，氢原子可在平面的同侧与 c_5 的 *p* 轨道的（+）叶瓣成键，是一个同面迁移过程。由于奇数碳原于共轭体系

自由基非键轨道中的轨道位相是交替变化的，可推知[1,7]迁移又是一个异面过程。

对于烯丙基体系来说，基态时氢原子的[1,3]热化学迁移，需按异面方式进行，是对称允许的。然而，烯丙基体系只含 3 个碳原子，由于几何条件的限制，形成这样的过渡态活化能很大，故不利于反应。即烯丙基体系的[1,3]热化学异面迁移是对称允许的，但是空间条件不允许。其[1,3]光化学迁移是同面允许的，光照条件下电子跃迁到 ψ_3 轨道并使之成为 HOMO，这时氢的迁移反应可按同面方式进行。氢的[1,3]异面迁移和同面迁移如图 9-28 所示。

对于[1,5]氢迁移，基态时戊二烯基体系的非键轨道 ψ_3 为 HOMO，它决定反应进程，所以同面热化学迁移是对称性允许的；光照下，电子激发后 ψ_4 成了 HOMO（图 9-26），反应按异面过程进行，这里空间效应可能阻碍反应进行， 一般难以实现。

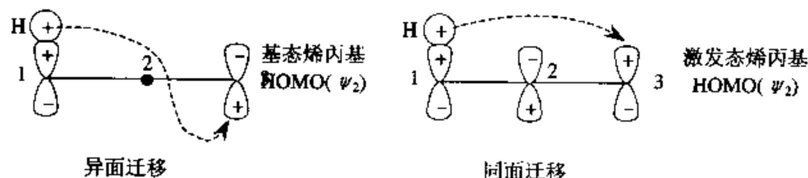


图 9-28 烯丙基体系中氢的[1,3]异面迁移和同面迁移

2. 芳香过渡态理论的分析

以[1,3]氢迁移为例，其同面迁移和异面迁移的过渡态如图 9-29 所示：

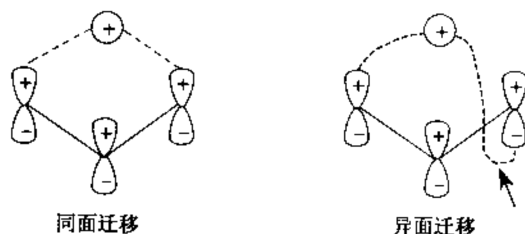


图 9-29 [1,3]氢迁移的过渡态

同面迁移形成的过渡态没有符号改变，属休克尔体系，因为参与迁移的电子数是 4，所以是反芳香性的，为光允许的。异面迁移有一次变号，其过渡态是芳香性的莫比乌斯体系，是热允许的（实际上因空间阻碍使之很难进行）。可见，运用芳香过渡态理论的分析得出的结论与前线轨道理论分析结果是一致的。

综上所述，根据轨道对称性交替变化的规律，[1, *j*] C—H σ 键迁移的选择规则总结于表 9-7 中，表中电子数是指反应体系的总电子数，即 π 体系自由基的电子数加上氢自由基的一个电子。

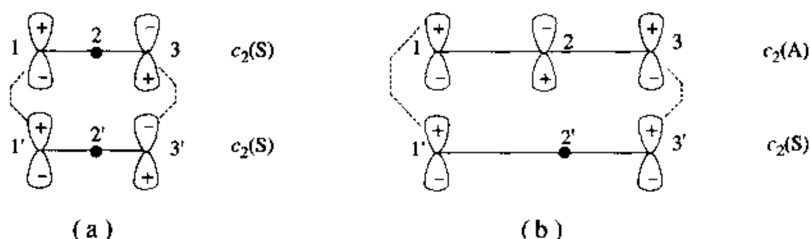


图 9-30 [3，3] σ 键迁移的前线轨道匹配情况

在光照条件下，激发态烯丙基的 ψ_3 轨道成为 HOMO，它和另一方的 LUMO 轨道（ψ_2）作用，按同面/异面方式进行，见图 9-30（b)。这样的反应虽然是对称允许的，但因空间上的困难，较难发生。[3,3] σ 键迁移的选择规则总结于表 9-8 中。

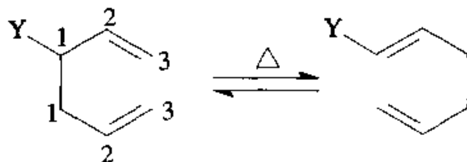
表 9-8 [3, 3] σ 键迁移的选择规则

电子数[I+j]	[*i*, *j*]	加热	光照
$4n+2$	[2,3] [5,5]	同面/同面或异同/异面	同面/异同或异面/同面

克莱森（Claisen）重排和考普（Cope）重排是[3,3]迁移中最重要的两个例子。

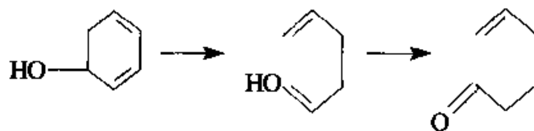
1. 考普（Cope）重排

1,5-己二烯及其取代物加热时，通过[3,3]重排发生异构化的反应，称为 Cope 重排，其反应通式为：



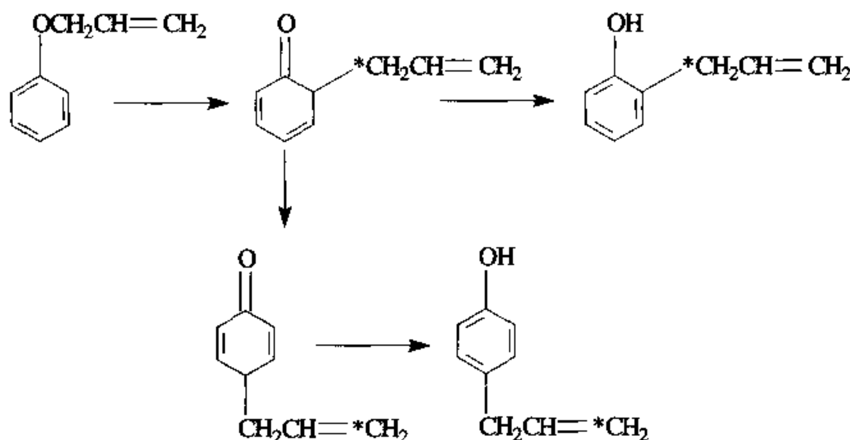
若双键之一是芳香体系的一部分，则不能发生此种反应。另外，若 1 位上有一个能与重排后形成的新双键共轭的 Y 基团，则反应容易进行，所需温度较低。

3-羟基-1,5-己二烯的[3,3]重排不可逆转，因为烯醇式重排产物会互变异构为醛或酮：

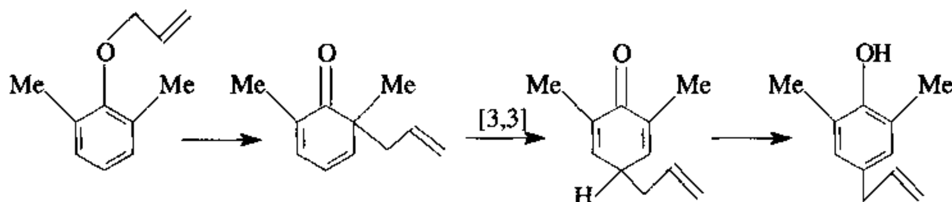


2. 克莱森（Claisen）重排

芳基烯丙基醚在加热下转变为烯丙基酚的反应，叫做 Claisen 重排，例如：



*C 为示踪原子 ^{14}C，烯丙基迁移到邻位时发生位置反转，而对位重排产物是由于两次反转的[3,3] σ 键迁移得到的。特别是在邻位被占据的情况下，全部为对位产物，例如：



含氧杂原子的[3，3]迁移在脂肪族体系中也很常见，在有机合成中应用极广。

Cope 重排与 Claisen 重排没有本质上的区别，只是前者为 C—C 键，而后者是 C—O 键的重排。

参考文献

[1] 杜诗初，司九敏，李常轩. 高等有机化学选论. 河南大学出版社，1990

[2] 何九龄. 高等有机化学. 化学工业出版社，1987

[3] 恽魁宏. 有机化学选论（第一辑）. 高等教育出版社，1985

[4] 邢其毅. 基础有机化学示范教学. 北京大学出版社，1983

第十章　有机合成路线设计技巧简介

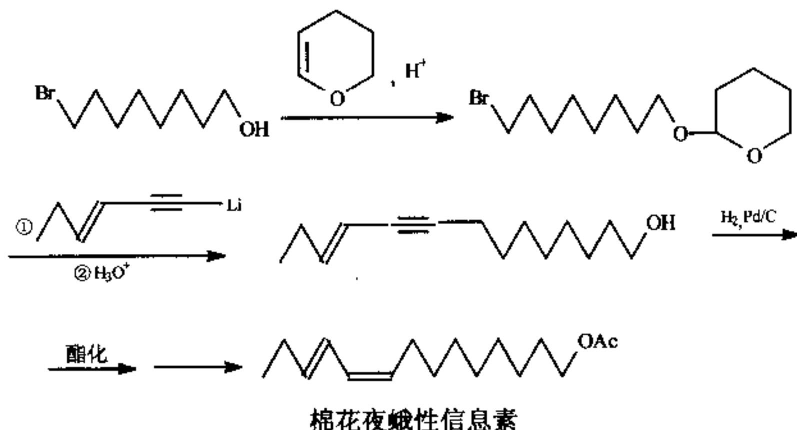
有机合成一般是指运用有机化学的反应和理论，将简单的有机物或无机物制备成较复杂的有机物的过程。从有机合成的历史看，有机合成由简单到复杂，其发展速度和取得的成绩是惊人的。随着有机合成的理论和方法的进一步完善和发展及新的有机试剂的产生，有机合成的发展将更加迅速，对人类的生活、生产、科研等各个领域将做出更大的贡献。本章重点介绍有机合成中的一些基础知识和讨论有机合成路线设计中遇到的一些问题。

第一节　有机合成路线设计的基本知识

有机合成是一门实验科学，在开展合成工作之前，必须要有一个合理的计划，这就是合成设计工作，它是有机合成的灵魂。而一个成功的设计是离不开基本的合成方法的。下面简单介绍合成路线设计中涉及到的几个问题。

一、官能团的保护

羟基的保护可把醇羟基转化成醚、缩醛（酮）、酯进行保护，脱保护基时可用催化氢化法或水解法进行复原。例如：

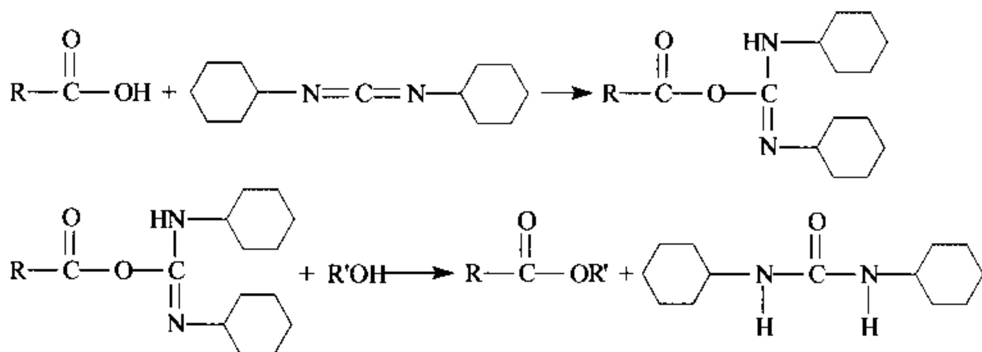


棉花夜蛾性信息素

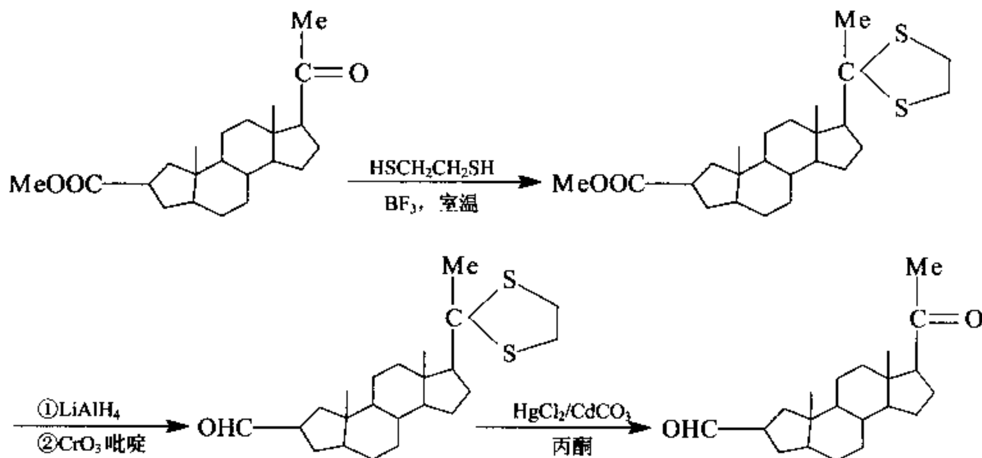
氨基的保护常用的方法是氨基的酰化，一般用乙酰基，但在多肽合成中则用叔丁氧酰基、苄氧酰基及邻苯二甲酰基保护，通过水解法或催化氢化法复原。

氯代甲酸叔丁酯（$Me_3COCOCl$）和叠氮甲酸叔丁酯（Me_3COCON_3）提供叔丁氧酰基保护基，前者需在 0℃时反应，后者可在稍高温度下反应。叔丁氧酰胺键对氢解、碱分解比较稳定，但在酸中不稳定，常用的酸为 $F_3CCOOH/CHCl_3$。

羧基常用酯的形式来保护，在酸催化下难以酯化的反应可在碳化二亚胺，如 DCC（—N=C=N—）的存在下直接生成酯。



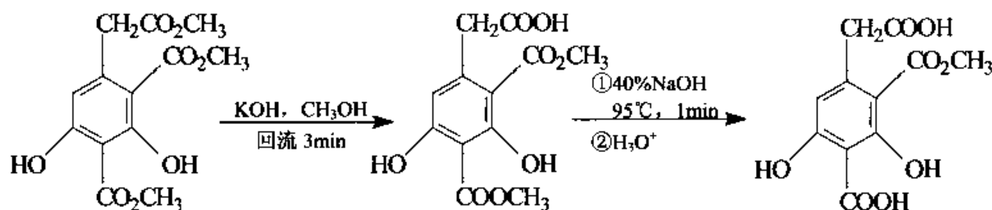
羰基的保护常把羰基变成缩醛、缩酮，在酸性条件下水解复原。用硫醇或二硫醇也可保护羰基，脱保护基时，需加入 $HgCl_2$ 或 $Cu/CuCl_2$ 进行水解复原。例如：



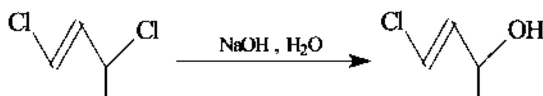
二、反应性差异的利用

在有机合成中有时可利用反应物或试剂反应活性存在的差异，从而达到选择反

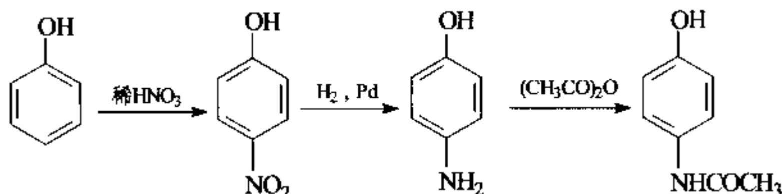
应的目的。当相同基团处于不同部位时，也产生反应性差异。例如：



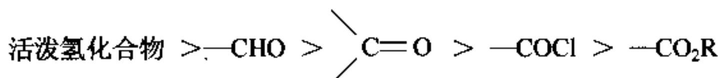
烯丙式卤代烃比乙烯式卤代烃活泼的反应性差异也经常被应用。例如：



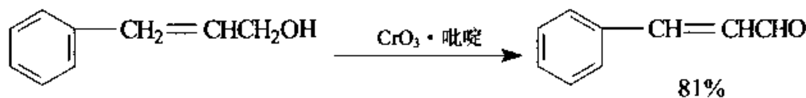
不同官能团反应活性的差异应用在有机合成中是非常必要的。例如：

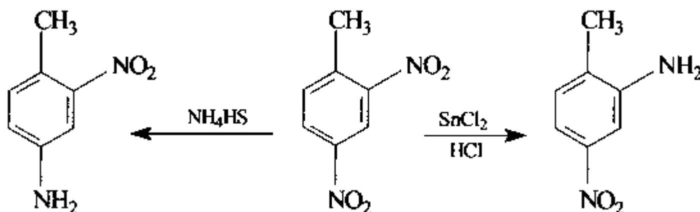


下列试剂与格氏试剂作用的反应活性顺序：



选择性试剂在有机合成中经常被用到。如 CrO_3・吡啶、SeO_2、HIO_4、Na_2S、NH_4HS、$LiAlH_4$、$NaBH_4$ 等，这些选择性的氧化剂和还原剂可以使反应物中的某个原子或官能团被氧化或被还原。例如：

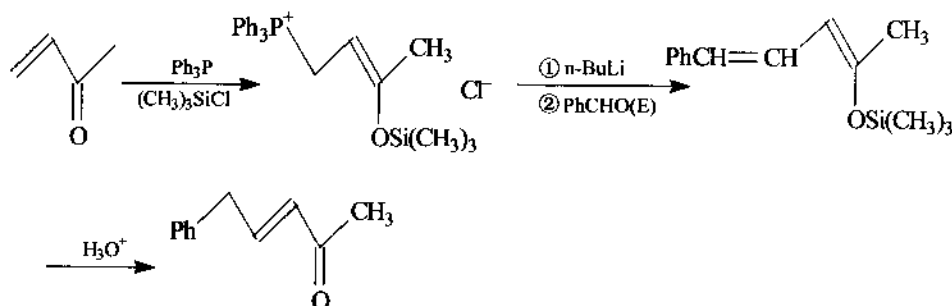




三、极性转换的利用

有机化合物分子中碳原子的极性是由与其相连或相近的杂原子（C、H 以外的其他原子）决定的。例如，羰基化合物的羰基碳原子，由于受氧原子吸电子的影响而显正电性，而与羰基碳原子相连的 α-碳原子受正极性羰基碳的影响，易于脱去 α-氢而显负电性。所谓极性转换则是把碳原子的正常极性转化成其相反的极性，当完成一系列所需的反应之后，再恢复原来的碳原子，即恢复原来的官能团。例如：正常情况下醛基碳原子呈正极性，通过化学反应使醛转变成 1,3-二噻烷，后者与强碱正丁基锂反应，从而改变了醛基碳的极性，这是一种很有意义的极性转换。

α，β-不饱和羰基化合物与亲核试剂作用一般都发生 Michael 加成，Nu 进攻羰基化合物的 β-C 原子，要使 β-C 上发生亲电反应，就必须使其发生极性转换。例如：



四、合成路线的选择

要合成一个有机化合物可选择的合成路线有多种，但选择一条最佳合成路线是很重要的，这就要求在掌握基本有机化学反应及理论的基础上，遵循下面的三条原则。

（1）成功率高的原则。一条合成路线中不稳定的中间体越少，常规、可靠的反应越多，成功的几率就越大。

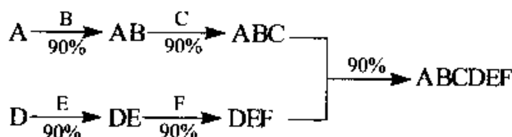
（2）经济核算合理的原则。为使经济核算合理，理想的合成路线应具备以下特点：①原料便宜易得；②反应步骤要尽可能少；③反应产率高，副反应少；④反应条件温和，操作简便安全。

要求总收率高，除了每步收率必须高以及合成路线短外，反应的排列方式也很重要。如下列反应，采用连续的方法合成和采取平行的方法合成，总收率则不同。

连续式合成：$A \xrightarrow{B} AB \xrightarrow{C} ABC \xrightarrow{D} ABCD \xrightarrow{E} ABCDE \xrightarrow{F} ABCDEF$，如

果每步的收率是 90%，总收率应是$(0.90)^5\times100\%=59.0\%$

平行式合成：



如果每步收率是 90%，则总收率是$(0.90)^3\times100\%=73\%$。因此，要尽可能采用平行式合成路线，少采取连续式合成路线。

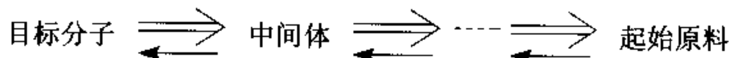
（3）创造性原则。随着有机合成的发展，新试剂、新反应、新方法不断涌现，在设计合成路线时要大胆运用新知识、新成果，使合成路线更加合理、经济、高效。

第二节　有机合成路线设计技巧

一、反向合成

1. 基本概念

在有机合成设计分析方法中，其中最重要、最有实际应用价值的是切断法与反向合成法。这种反向合成分析的方法就是按照有机反应原理和一定的规律，切断目标分子中的一个或几个化学键，使其形成一些分子碎片，并将这些分子碎片转换成相应的试剂，即目标分子的前体，再逆推出前体的前体直至起始原料，这一过程正好与合成过程相反，因此称之为反向合成。这一过程可简单地表示为：

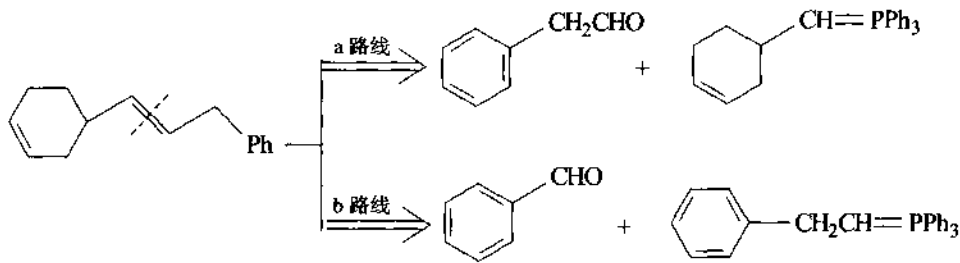


目标分子（Target molecule)，简称 TM，即欲合成的分子；中间体（Intermediate)，合成过程中实际出现的分子；“$\Longrightarrow$”逆推过程中所用符号，表示可由后者得到，如“A$\Longrightarrow$B”表示 A 可由 B 得到；“$\longrightarrow$”合成过程中此表示的是“可以转变为”。在反合成分析时，需要把分子切成几个碎片，这些碎片通常是正离子、负离子、自由基，我们把这些碎片叫做合成子（Synthon)。在合成中需要找出与这些碎片相对应的实际分子，即合成等价物或等效试剂，也有人把合成等价物叫做合成子，而且在反合成分析中常常采用合成等价物（等效试剂)，即稳定的中间体或试剂代替合成子使用。例如：

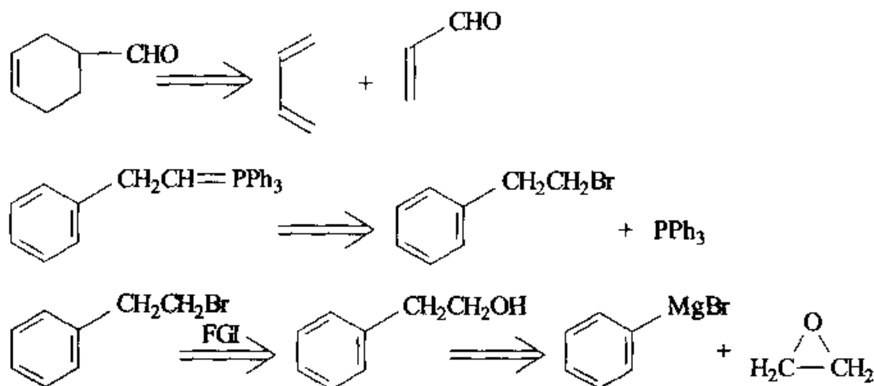
硝基苯不能发生 Friedel-Crafts 反应，a 路线不合适。若按 b 路线进行，$—OCH_3$ 是比$—CH_3$ 强的邻、对位定位基，故取代发生在$—OCH_3$ 的邻位，显然 b 路线更合理。

【例 3】试分析 Ph 的合成路线。

反向合成分析：



比较起来，b 路线所用的原料比 a 路线的原料更易得到，因此 b 路线是较好的路线。由 b 路线推导出的前体 CHO 和 $CH_2CH=PPh_3$ 可以通过反合成分析推出更易得的原料。



下面通过具体实例继续讨论一些典型化合物的反合成分析及合成。由于一些双官能团化合物的合成具有明显的规律性，以下只讨论双官能团化合物的合成。

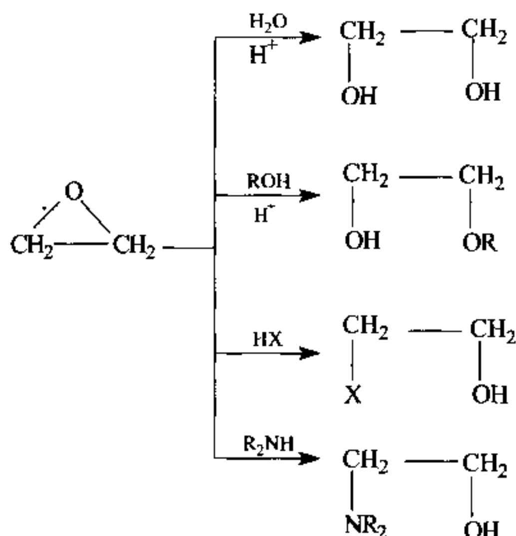
二、双官能团化合物的合成策略

1. 1,2-二官能团化合物

重点讨论醇类化合物和羰基化合物

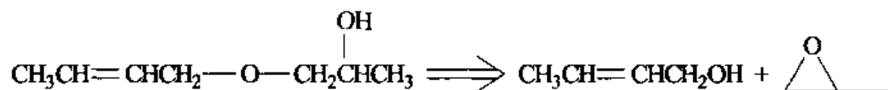
（1）醇类化合物。

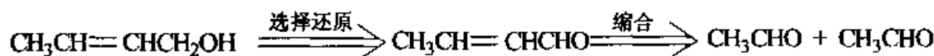
由环氧乙烷出发可制备1,2-二醇和取代醇。



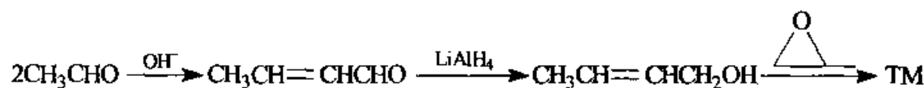
【例1】分析化合物 $CH_3CH{=}CHCH_2—O—CH_2CH(OH)CH_3$ 的合成路线。

分析：





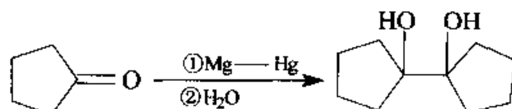
合成：



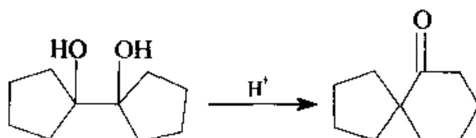
对称二醇化合物最好的合成方法是双分子还原法。

【例 2】分析化合物 的合成路线。

分析：化合物 是对称结构的邻二叔醇，由环戊酮合成是一种合适的方法。



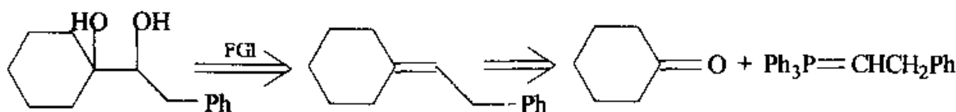
化合物 又叫做片呐醇，在酸性条件下重排成片呐酮。



合成 1,2-二醇也可以由烯烃制备，烯烃在碱性条件下被 $KMnO_4$ 氧化或被 OsO_4 氧化都可以得到 1,2-二醇。

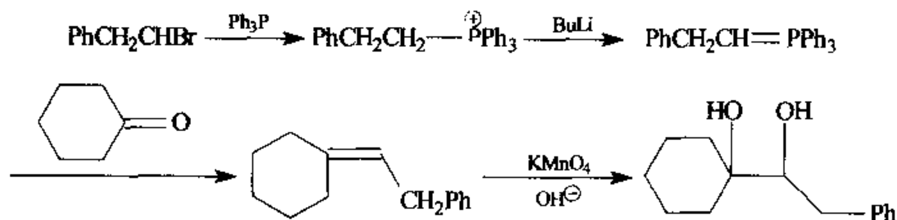
【例 3】分析化合物 的合成路线。

分析：



合成：

$$PhCH_2CHBr \xrightarrow{Ph_3P} PhCH_2CH_2—\overset{+}{P}Ph_3 \xrightarrow{BuLi} PhCH_2CH＝PPh_3$$

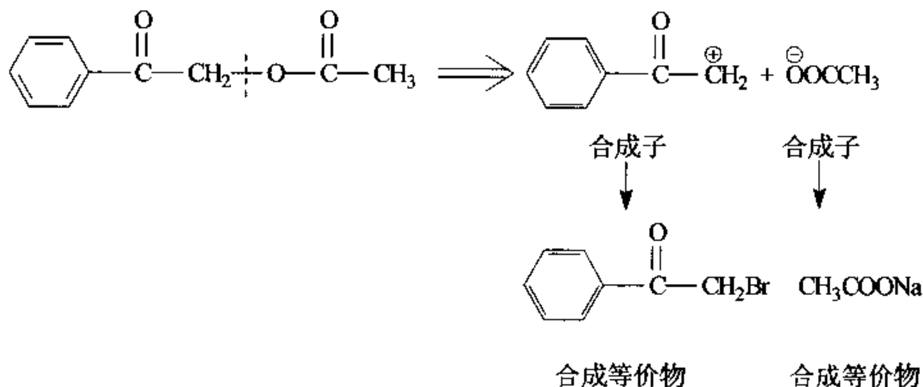


（2）羰基化合物。

1,2-二官能团的羰基化合物可由一个亲核试剂与 α-卤代羰基化合物来制备。

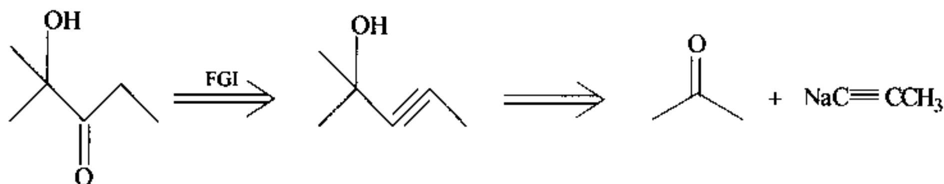
【例 1】分析化合物 C_6H_5—C(=O)—CH_2—O—C(=O)—CH_3 的合成路线。

分析:

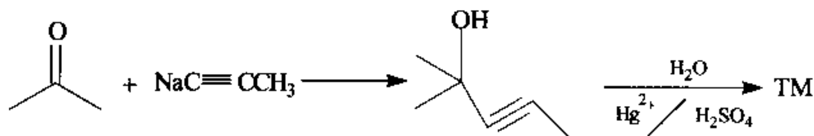


【例 2】分析化合物 (OH, O) 的合成路线。

分析:

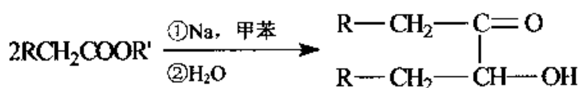


合成:



【例 3】分析化合物 Ph—CH₂—CH(COOH)—CH(OH)—COOH 的合成路线。

上述化合物可以作为α-羟基酸来讨论。α-羟基酸的反合成分析可用下面的通式

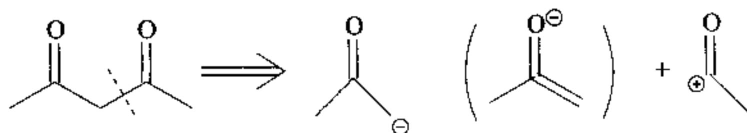


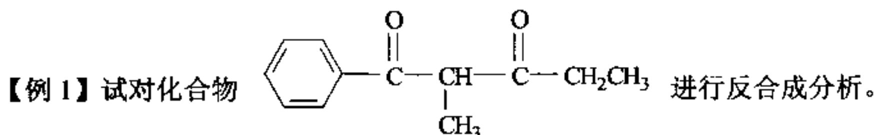
2. 1,3-双官能团化合物

这里重点讨论的1,3-双官能团化合物包括1,3-二羰基化合物，β-羟基羰基化合物和α,β-不饱和羰基化合物。

（1）1,3-二羰基化合物

1,3-二羰基化合物的切断方法可用下式表示。

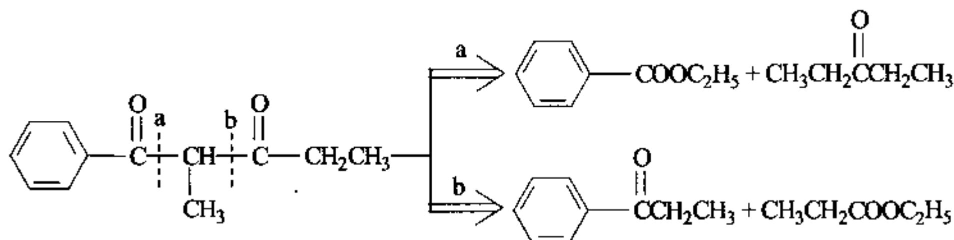




合成子（酰基正离子）的等效试剂通常是羧酸酯或酰卤。Claisen缩合是制备1,3-二羰基化合物的重要反应。

【例1】试对化合物 $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-CO-CH_2CH_3$ 进行反合成分析。

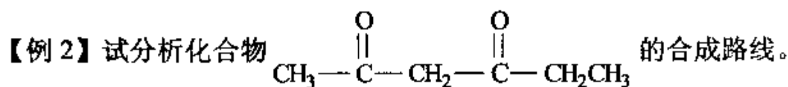
分析：



a和b两种切断法都是利用Claisen酮—酯缩合，反应是可行的。但在b路线中丙酸乙酯在强碱作用下也容易进行自身缩合。在酮—酯缩合中，所用的酯一般都是没有α-氢的酯，如苯甲酸酯、草酸二乙酯、甲酸酯等，以避免酯之间的缩合。而酮之间的缩合趋势很小，故路线a更合理。

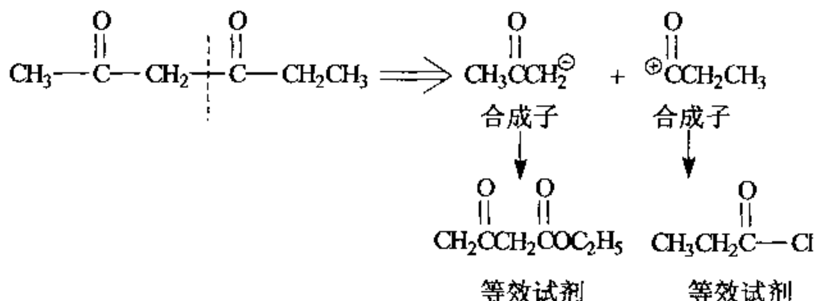
用酰氯和乙酰乙酸乙酯反应是合成具有甲基酮结构的1,3-二酮的常用方法。

【例2】试分析化合物



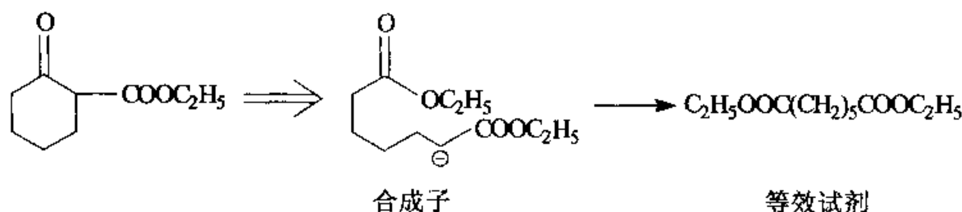
的合成路线。

分析：



【例 3】试对化合物 $COOC_2H_5$ 进行反向合成分析。

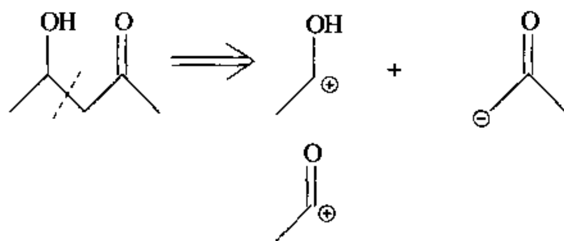
分析：



五元环或六元环的 β-酮酸酯可以通过二元酸酯发生酯缩合（Dieckmann 反应）得到。

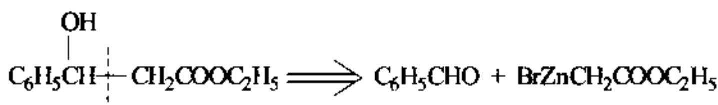
（2）β-羟基羰基化合物。

β-羟基羰基化合物可由羟醛缩合反应与瑞弗尔马茨基（Reformatsky）反应得到。其切断通式可表示为：

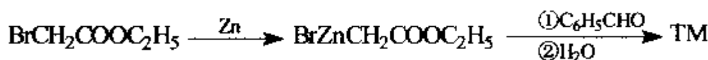


【例 1】试分析化合物 $C_6H_5CH(OH)-CH_2COOC_2H_5$ 的合成路线。

分析：

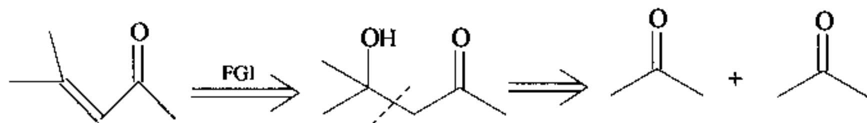


合成:



（3）α,β-不饱和羰基化合物。

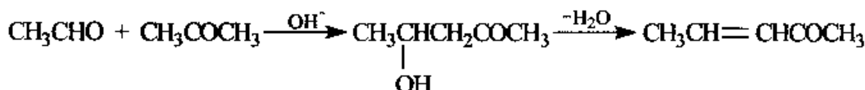
α,β-不饱和羰基化合物可以由 β-羟基羰基化合物脱水得到，因此对这类化合物的分析先进行 FGI，然后利用缩合反应的原理切断。



合成举例:

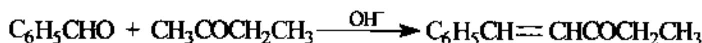
【例 1】合成化合物 $CH_3CH{=}CHCOCH_3$ 。

合成:



【例 2】合成化合物 $C_6H_5CH{=}CHCOCH_2CH_3$ 。

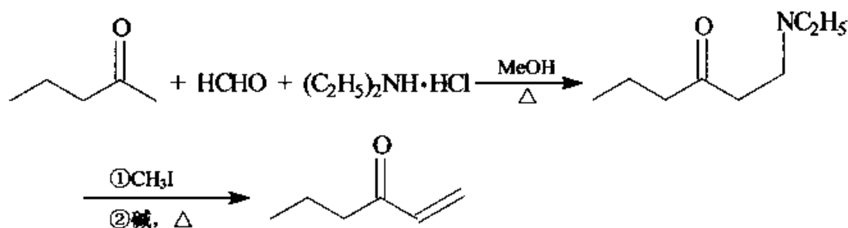
合成:



Mannich 反应是合成乙烯基酮类的重要方法。

【例 3】合成化合物 。

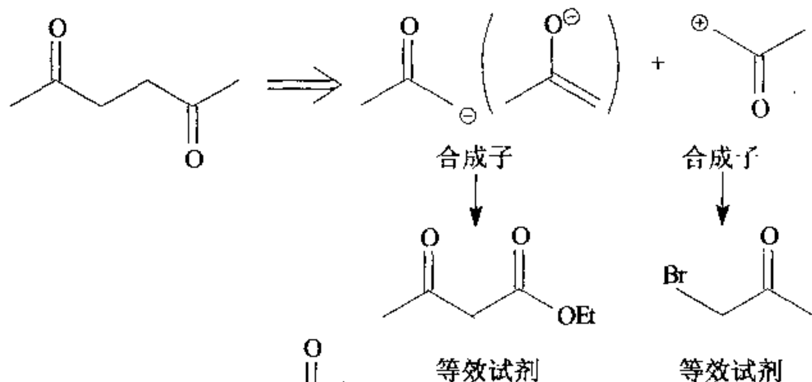
合成:



3. 1,4-双官能团化合物

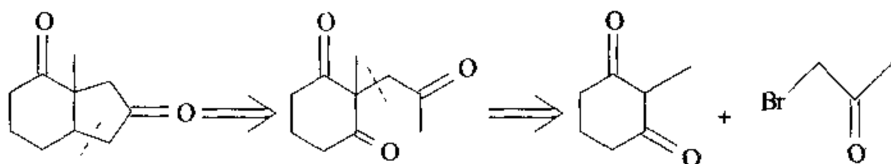
1,4-二羰基化合物可由α-溴代羰基化合物与烯醇负离子发生亲核取代来制备，γ—羟基羰基化合物可以由含活泼氢的化合物和环氧乙烷（或其衍生物）反应来制备。

1,4-二羰基化合物的切断如下：

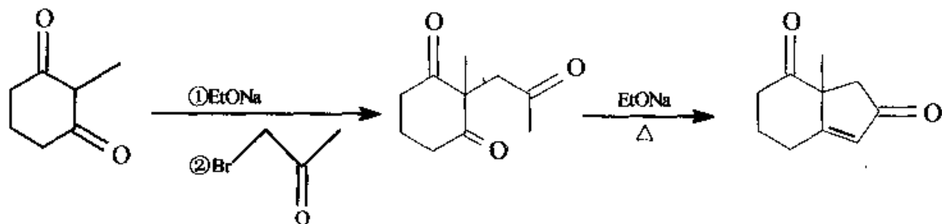


【例 1】试分析化合物 的合成路线。

分析：

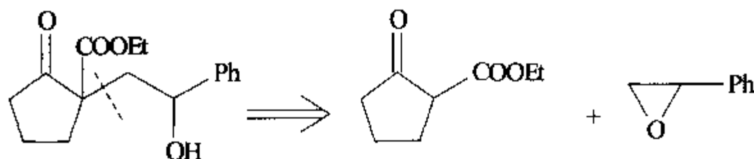


合成：



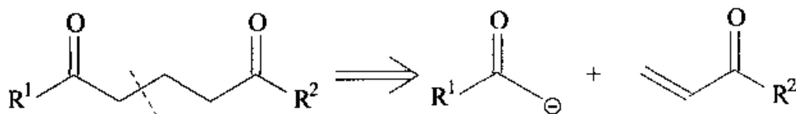
【例 2】试分析化合物 COOEt Ph OH 的合成路线。

分析：

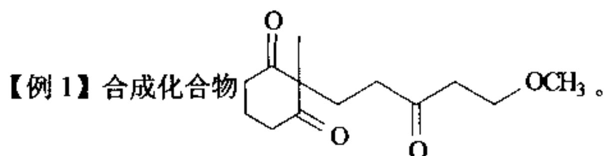


4. 1,5-双官能团化合物

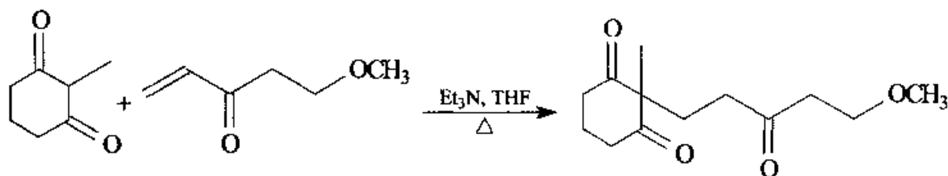
合成此类化合物以 Michael 加成反应最为重要。Michael 加成反应用来合成 1,5-二羰基化合物，因此可将此类化合物切断为一个 α,β-不饱和的共轭体系与一个较稳定的烯醇负离子。



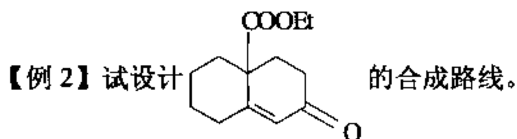
合成子 $R^1C(=O)CH_2^{\ominus}$ 的等效试剂是含活泼氢的化合物，主要有丙二酸二乙酯、乙酰乙酸乙酯、氰乙酸乙酯、一元羧酸酯、酮、腈、硝基烷等化合物。α,β-不饱和羰基化合物是 α,β-不饱和醛、酮、酯、酰胺等。

【例 1】合成化合物 。

合成：



Michael 反应与 Robinson 关环反应联合使用是合成环状化合物的好方法。

【例 2】试设计  的合成路线。

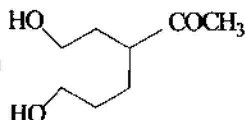
分析：

合成:

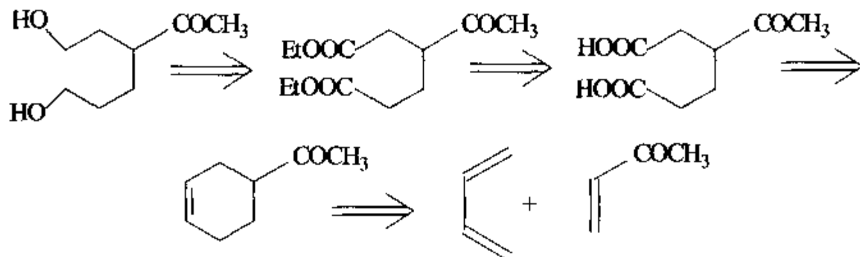
【例 3】试设计化合物 的合成路线。

分析：首先对该化合物进行官能团转换，以便给出 1,5-二羰基化合物。

合成：需要一个致活基来控制 Michael 反应。

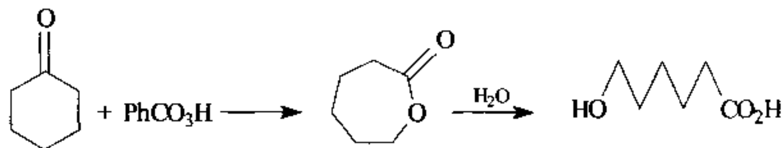
【例 2】试对化合物  进行反向合成分析

分析：



环已酮与过酸进行 Baeyer-Villiger 反应合成内酯，后者经水解得到 6-羟基酸。

例如：



三、碳架的形成

合成一个有机化合物时，首先要分析目标分子的分子结构，而分析碳骨架的构造是合成者的第一任务，然后再考虑如何从小的分子通过可行的反应，把它们按一定的方式连接起来，再结合上各种不同的原子或官能团，成为最后的目标分子。这里涉及的是 C—C 键的形成或断裂，包括碳链的增长、碳链的缩短、碳环的形成等。

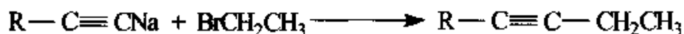
1. 碳链的增长

增长碳链的主要方法有：

（1）碳原子上的烃基化反应。

①炔化物的烃基化：用炔化钠和卤代烃作用。

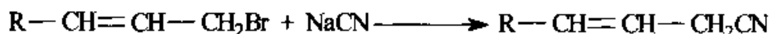
例如：



$$R-C\equiv CNa + BrCH_2CH_3 \longrightarrow R-C\equiv C-CH_2CH_3$$

②氰化物的烃基化：用氰化物与卤代烃作用。

例如：



$$R-CH=CH-CH_2Br + NaCN \longrightarrow R-CH=CH-CH_2CN$$

①$BrZnCH_2CH=CHCO_2C_2H_5$
②H_3^+O，△

CO_2H

①CH_3Li
②H_3^+O

①$BrMgC\equiv C—OC_2H_5$
②H_3^+O

OH　OC_2H_5　$\xrightarrow[H_2]{Pd—BaSO_4}$

OH　OC_2H_5　$\xrightarrow{H^+}$

CHO　$\xrightarrow{LiAlH_4}$

CH_2OH

（3）缩合反应。

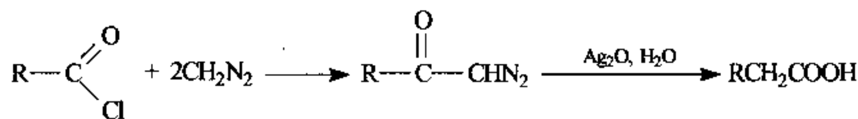
通过羟醛缩合、克诺文诺盖尔缩合、安息香缩合、柏琴反应、克莱森酯缩合、混合酯缩合、达森反应、维蒂希反应、曼尼赫反应等在有机合成中用来增长碳链。

（4）偶联反应。

武兹反应、柯尔柏反应、酮或酯的双分子还原可使分子中碳原子数增加一倍。

（5）通过分子重排反应增长碳链。

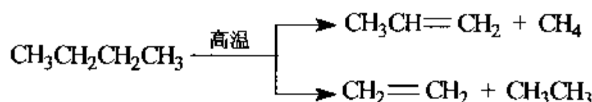
阿尔特—艾司特反应就是通过沃尔夫重排由羧酸合成高一级羧酸的方法。



2. 碳链的缩短

（1）烷烃的裂化或裂解。

长链烷烃在高温下碳链断裂生成短链的烯烃和烷烃。例如：

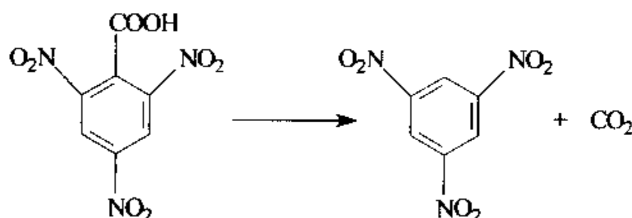


（2）氧化反应。

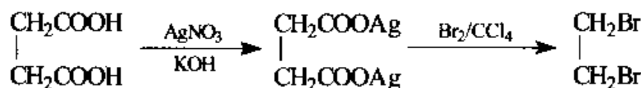
烯烃、炔烃、芳烃侧链、1,2-二醇、α-羟基酮、1,2-二酮、甲基酮等都可以被氧化后断链使碳链缩短。

（3）脱羧反应。

由分子中脱去羧基使原来的分子减少了一个碳原子。例如：



通过汉斯狄克（Hunsdiecker）反应可脱羧制备卤代烃。例如：



（4）分子重排反应。

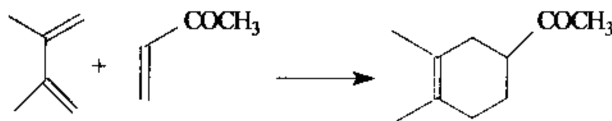
通过霍夫曼重排、柯提斯重排、施密特重排等可使碳链缩短。法沃斯基重排、二苯乙二酮—二苯羟乙酸重排可进行缩环反应。

3. 碳环的建立

（1）狄尔斯—阿尔德反应。

合成六元环状化合物常用此反应。

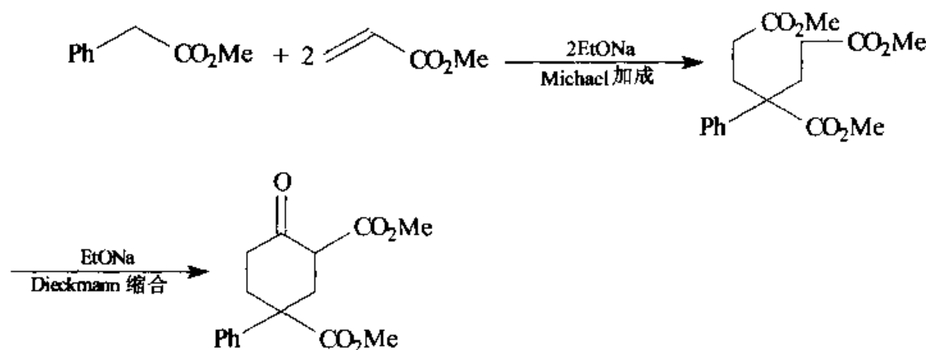
例如：



（2）分子内（间）的缩合反应。

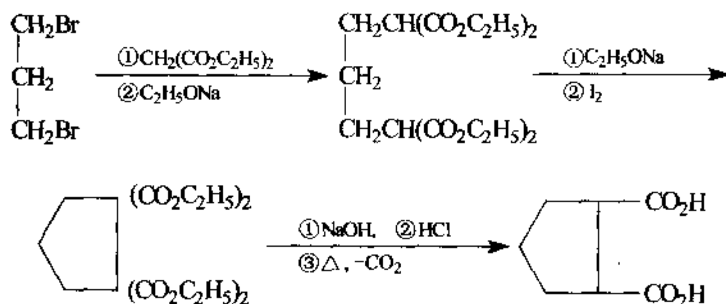
用狄克曼缩合反应使二元羧酸酯发生分子内的酯缩合用来制备环状化合物。二

元醛酮和羰基酸酯也可发生分子内缩合反应制备环状化合物。麦克尔加成反应和鲁宾逊关环反应联合使用，用来制备多环化合物。例如：



（3）分子内的亲核取代反应和分子内付—克反应。

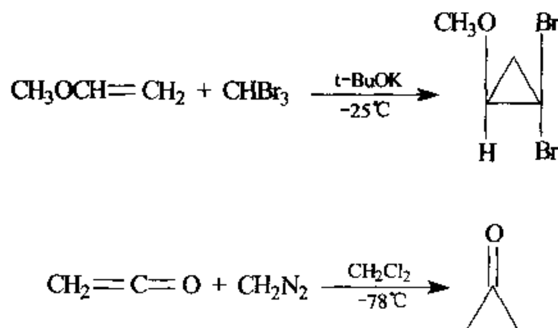
丙二酸酯与适量的二卤代烃进行烃基化，进一步反应可形成3～6元环。例如：



乙酰乙酸乙酯、α-卤代腈等也可发生分子内亲核取代反应成环。分子内付—克酰基化反应和付—克烷基化反应可成环，应用较多的是分子内付—克酰基化反应。

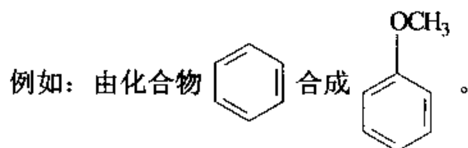
（4）卡宾与碳碳双键的加成。

此反应是合成环丙烷及其衍生物的重要方法。例如：

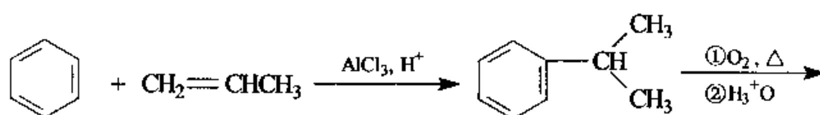


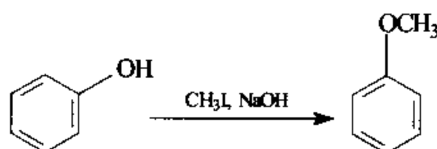
四、官能团的引入及转化

在有机反应中官能团是最容易受到其他试剂进攻的部位，最易发生变化，在变化中伴随着原来官能团的消失，新的官能团就建立起来了。这涉及到原来官能团的引入和进一步转化为新的官能团的过程。

例如：由化合物


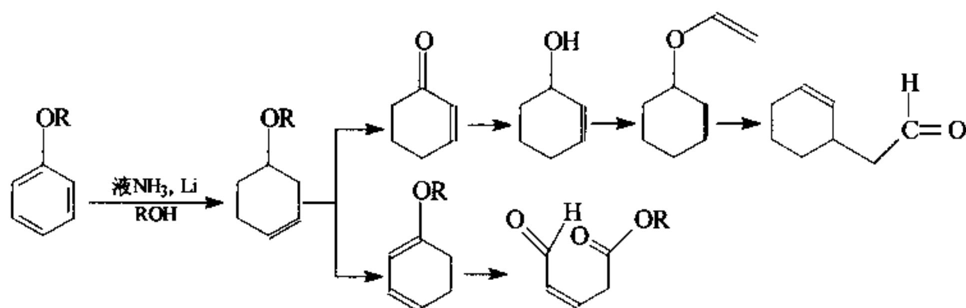
。



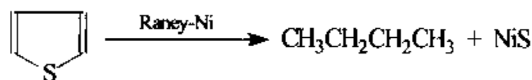


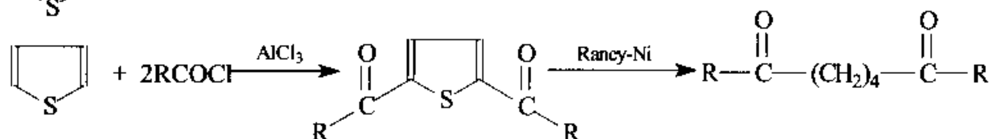
在有机合成中，经常利用潜官能团来达到合成的目的。潜官能团就是选择一个易得到、反应性低的基团，在合成的早期步骤中引入，而在适当的时候，通过专一反应将这个基团转变成目标官能团，开始引入的官能团叫潜官能团，也叫前官能团，这是相对目标官能团而言的。

作为潜官能团一般应满足的条件是：①原料易得；②对尽可能多的试剂及反应条件稳定；③由潜官能团转化为目标官能团时条件尽可能温和。例如，用以上合成的苯甲醚作为潜官能团，苯酚醚与碱金属液氨进行 Birch 还原反应，产生非共轭二烯醇醚，进一步转化可得多种化合物。

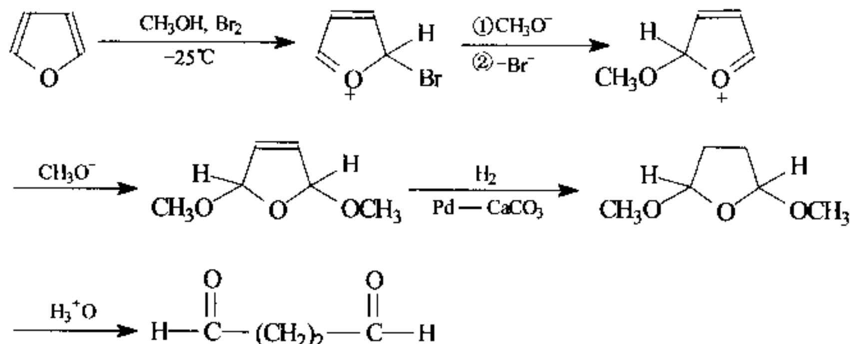


例如：噻吩环作为潜在分子四碳链段。





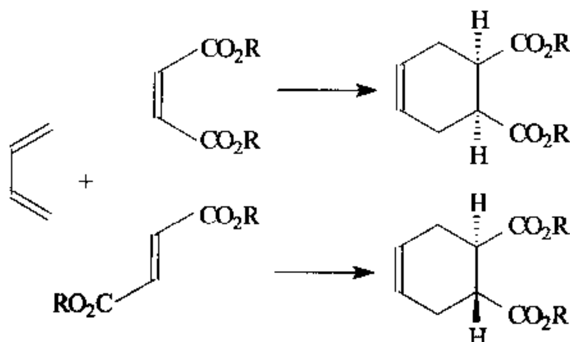
例如：呋喃及衍生物可作为潜在的羰基化合物用来合成二羰基化合物。



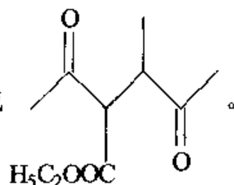
五、立体化学的控制

在合成中遇到的立体化学可分为非对映异构体和对映异构体的合成两种情况，可利用反应试剂、催化剂及物理因素的不同进行立体化学的控制。

例如在[4+2]环加成反应中，亲双烯体构型与产物的立体化学密切相关。

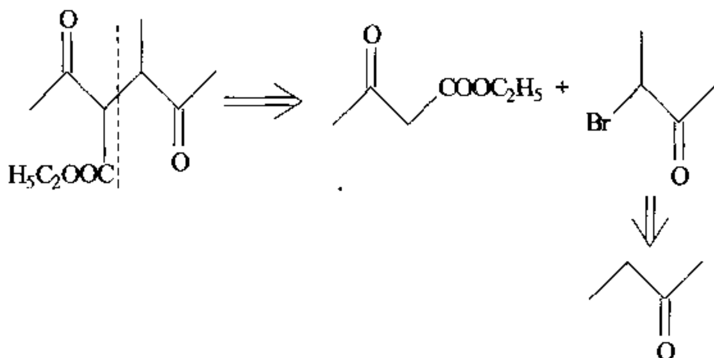


在醇醛缩合反应中，当缩合产物中产生两个新的手性碳原子时，就形成了 α−取代基与 β−羟基在同一侧的赤式异构体以及与此相反的苏式异构体，如果想主要得到赤式产物，须将醛、酮先制成含锂、硼、锡等的烯醇盐，然后再与另一分子的醛、酮反应。

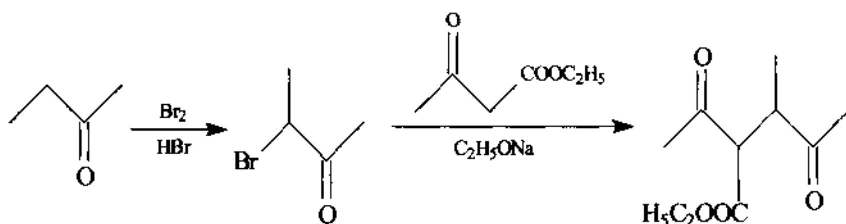
【例 1】合成  。

这是一个 1,4-双官能团和 1,3-双官能团化合物。$-COOC_2H_5$ 可以作为致活基团，因此应先按 1,4-双官能团化合物切断，得到乙酰乙酸乙酯和另外一个 α-碳上具有正极性的酮。按常规来讲，由于受羰基的吸电子影响，酮的 α-碳容易脱去质子呈现负极性，若在 α-碳上引入一个溴原子可以实现 α-碳的极性转换。

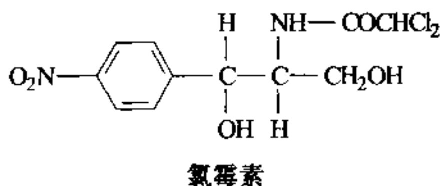
反向合成分析如下：



合成：



【例 2】试设计氯霉素的合成路线。



氯霉素

氯霉素的分子有如下特征：属于芳香族化合物，硝基位于一个复杂基团的对位。芳环的侧链上有羟基和酰胺基。

氨基一般比羟基容易酰化，既然官能团的活性有差异，反应可以加以控制，使氨基酰化而羟基不酰化。伯胺可以通过卤代烷直接氨解反应得到，但产物中往往混有仲、叔胺，甚至季铵盐。用伯卤代烷与六亚甲基四胺反应，生成六亚甲基四胺季铵盐，再用浓盐酸水解生成伯胺，反应不生成仲胺。分析至此，目标分子可以按如下拆分：

$$O_2N-C_6H_4-C(H)(OH)-C(H)(NH-COCHCl_2)-CH_2OH \Longrightarrow O_2N-C_6H_4-CH(OH)-CH(NH_2)-CH_2OH + Cl_2CHCOOCH_3$$

$$O_2N-C_6H_4-CH(OH)-CH(NH_2)-CH_2OH \Longrightarrow O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2NH_2 + HCHO$$

$$O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2NH_2 \Longrightarrow O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2X \Longrightarrow$$

$$O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_3 \Longrightarrow O_2N-C_6H_4-CH_2CH_3 \Longrightarrow C_6H_5-CH_2CH_3$$

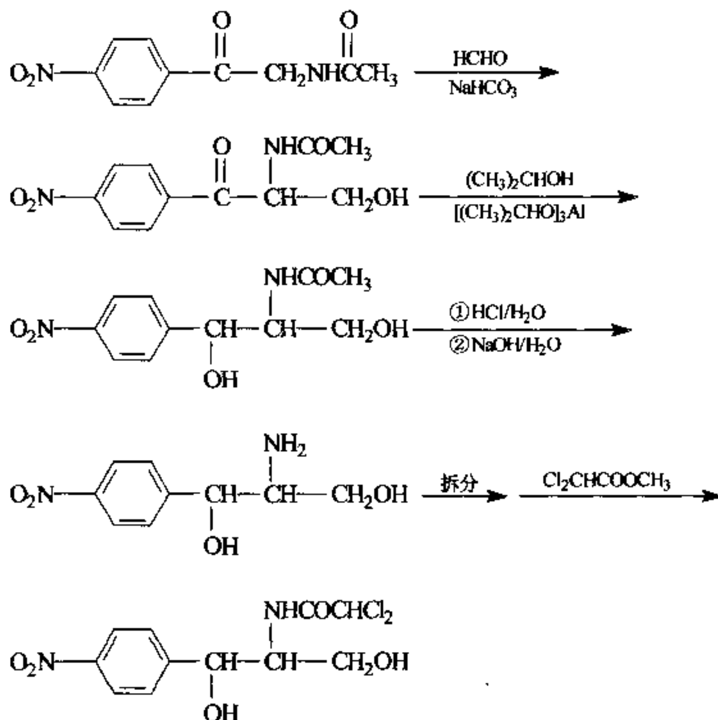
合成：

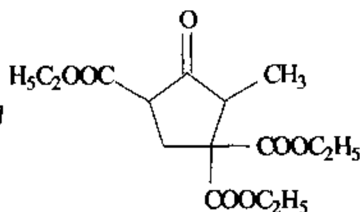
$$C_6H_5-CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} O_2N-C_6H_4-CH_2CH_3 \xrightarrow[(CH_3COO)_2Mn]{O_2}$$

$$O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[H^{\oplus}]{Br_2} O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2Br$$

$$\xrightarrow{(CH_2)_6N_4} O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2Br\cdot(CH_2)_6N_4 \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl,\ H_2O}$$

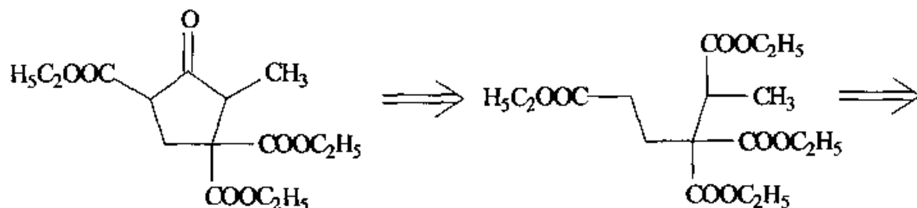
$$O_2N-C_6H_4-C(=O)-CH_2NH_2\cdot HCl \xrightarrow[CH_3COONa]{(CH_3CO)_2O}$$

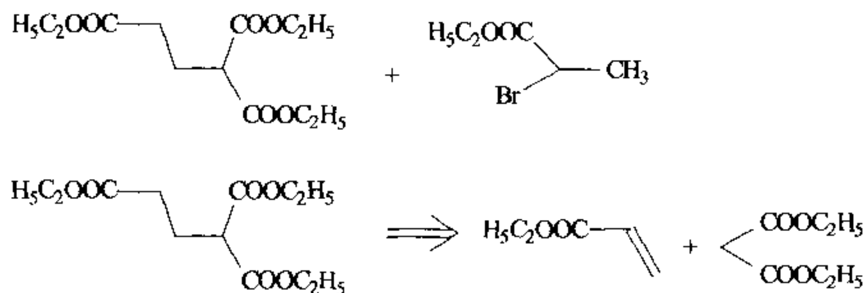


【例 3】试分析化合物  的合成路线。

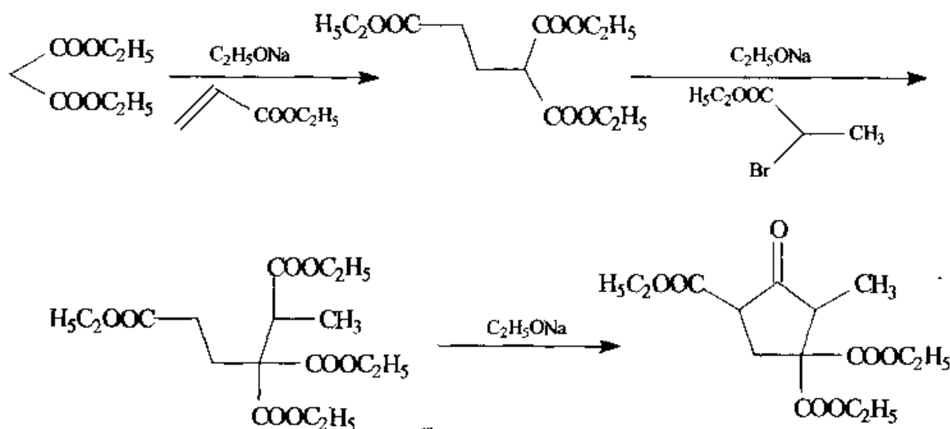
这个化合物属于 1,3-二羰基、1,4-二羰基、1,5-二羰基化合物，分析及合成路线如下。

分析：





合成：



参考文献

[1] 嵇耀武．有机合成路线设计技巧．科学出版社，1984

[2] 斯图尔特·沃伦著．有机合成设计．丁新腾，林子森译．上海科学技术文献出版社，1983

[3] 汪焱纲主编．现代有机合成导论．华中师大出版社出版，1995

[4] 韩士田，李冀辉主编．有机化学选论．河北科学技术出版社，2000

[5] 吴毓林，姚祝军编著．现代有机合成化学．科学出版社，2001

[6] 《高等有机合成导论》编写组．高等有机合成导论（第二版）．华中师范大学出版社，1989